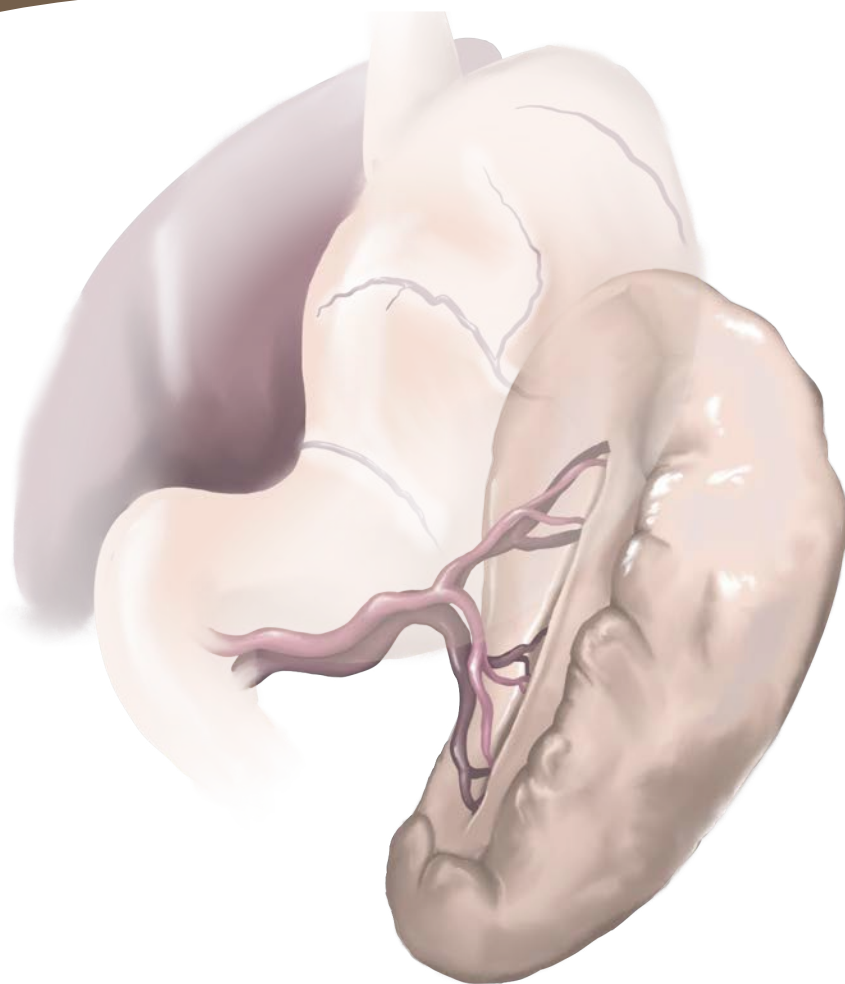


Hematología



Coordinador

Alejandro García Álvarez

Autores

Alejandro García Álvarez
Rubén Gómez de Antonio

Gonzalo Obeso Fernández
María Luisa Palacios Berraquero

Pablo Palomo Rumschisky
Cristina Sánchez Díaz

Director de la obra

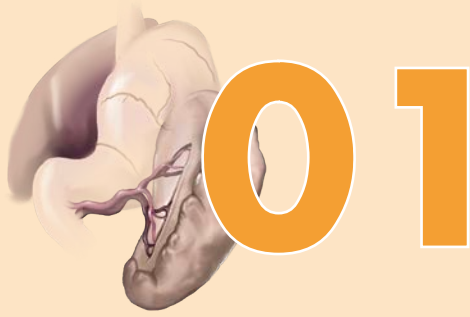
Fernando de Teresa Galván

Índice

01.	Introducción: fisiología del eritrocito. Anemia: concepto y evaluación.....	1	07.	Eritrocitosis.....	39
	1.1. Fisiología del eritrocito.....	2		7.1. Concepto.....	40
	1.2. Concepto de anemia.....	2		7.2. Clasificación.....	40
02.	Aplasia de la médula ósea. Anemia mieloptísica.....	7		7.3. Diagnóstico.....	40
	2.1. Aplasia de la médula ósea.....	8		7.4. Tratamiento.....	40
	2.2. Anemia mieloptísica.....	9	08.	Neoplasias mieloproliferativas crónicas.....	43
03.	Anemias ferropénica y de enfermedad crónica.....	11		8.1. Concepto.....	44
	3.1. Anemia ferropénica.....	12		8.2. Clasificación.....	44
	3.2. Anemia de enfermedad crónica o por mala utilización del hierro.....	14		8.3. Alteraciones genéticas recurrentes.....	44
04.	Anemias megaloblásticas.....	17		8.4. Policitemia vera.....	44
	4.1. Concepto y caracteres generales.....	18		8.5. Mielofibrosis primaria.....	46
	4.2. Anemia por deficiencia de vitamina B ₁₂	18		8.6. Trombocitosis o trombocitemia esencial.....	47
	4.3. Anemia perniciosa.....	19		8.7. Leucemia mieloide crónica.....	47
	4.4. Anemia por deficiencia de folato.....	20	09.	Leucemia linfática crónica.....	51
	4.5. Cómo estudiar a un paciente con anemia macrocítica.....	21		9.1. Concepto.....	52
05.	Anemias hemolíticas.....	23		9.2. Epidemiología.....	52
	5.1. Concepto.....	24		9.3. Clínica.....	52
	5.2. Anemias hemolíticas congénitas.....	24		9.4. Diagnóstico.....	52
	5.3. Anemias hemolíticas adquiridas.....	28		9.5. Estadificación.....	53
	5.4. Hemoglobinuria paroxística nocturna o enfermedad de Marchiafava-Micheli.....	31		9.6. Tratamiento.....	53
06.	Síndromes mielodisplásicos.....	33		9.7. Tricoleucemia, leucemia de células peludas o reticuloendoteliosis leucémica.....	55
	6.1. Definición.....	34	10.	Leucemias agudas.....	57
	6.2. Epidemiología.....	34		10.1. Concepto y epidemiología.....	58
	6.3. Etiología.....	34		10.2. Etiología.....	58
	6.4. Clínica.....	34		10.3. Clínica.....	58
	6.5. Diagnóstico.....	34		10.4. Clasificación.....	58
	6.6. Clasificación.....	35		10.5. Diagnóstico.....	59
	6.7. Pronóstico.....	36		10.6. Pronóstico.....	61
	6.8. Tratamiento.....	36		10.7. Tratamiento.....	61
07.	Eritrocitosis.....	39	11.	Linfoma de Hodgkin.....	63
	7.1. Concepto.....	40		11.1. Anatomía patológica. Clasificación.....	64
	7.2. Clasificación.....	40		11.2. Diseminación del linfoma de Hodgkin.....	65
	7.3. Diagnóstico.....	40		11.3. Estadificación.....	65
	7.4. Tratamiento.....	40		11.4. Clínica.....	66
08.	Neoplasias mieloproliferativas crónicas.....	43		11.5. Pruebas de laboratorio y técnicas de imagen.....	66
	8.1. Concepto.....	44		11.6. Tratamiento.....	67
	8.2. Clasificación.....	44		11.7. Pronóstico.....	68
	8.3. Alteraciones genéticas recurrentes.....	44			
	8.4. Policitemia vera.....	44			
	8.5. Mielofibrosis primaria.....	46			
	8.6. Trombocitosis o trombocitemia esencial.....	47			
	8.7. Leucemia mieloide crónica.....	47			
09.	Leucemia linfática crónica.....	51			
	9.1. Concepto.....	52			
	9.2. Epidemiología.....	52			
	9.3. Clínica.....	52			
	9.4. Diagnóstico.....	52			
	9.5. Estadificación.....	53			
	9.6. Tratamiento.....	53			
	9.7. Tricoleucemia, leucemia de células peludas o reticuloendoteliosis leucémica.....	55			
10.	Leucemias agudas.....	57			
	10.1. Concepto y epidemiología.....	58			
	10.2. Etiología.....	58			
	10.3. Clínica.....	58			
	10.4. Clasificación.....	58			
	10.5. Diagnóstico.....	59			
	10.6. Pronóstico.....	61			
	10.7. Tratamiento.....	61			
11.	Linfoma de Hodgkin.....	63			
	11.1. Anatomía patológica. Clasificación.....	64			
	11.2. Diseminación del linfoma de Hodgkin.....	65			
	11.3. Estadificación.....	65			
	11.4. Clínica.....	66			
	11.5. Pruebas de laboratorio y técnicas de imagen.....	66			
	11.6. Tratamiento.....	67			
	11.7. Pronóstico.....	68			



12. Linfomas no Hodgkin.....	69	15. Alteraciones plaquetarias.....	85
12.1. Etiología.....	70	15.1. Trombopenia o trombocitopenia	86
12.2. Alteraciones citogenéticas.....	70	15.2. Trombocitopatías.....	88
12.3. Clasificación.....	70	15.3. Otras enfermedades de la hemostasia primaria	89
12.4. Clínica.....	72		
12.5. Tratamiento.....	73	16. Alteraciones de la coagulación sanguínea.....	91
12.6. Linfoma de Burkitt.....	73	16.1. Hemofilia A.....	92
12.7. Leucemia/linfoma de célula T del adulto.....	74	16.2. Deficiencias de otros factores de la coagulación.....	92
12.8. Terapia celular.....	74	16.3. Trastornos congénitos protrombóticos.....	93
		16.4. Síndromes de coagulación intravascular diseminada (CID).....	93
13. Mieloma múltiple y otras neoplasias de las células plasmáticas.....	75	17. Terapias en hematología.....	97
13.1. Mieloma múltiple.....	76	17.1. Anticoagulantes.....	98
13.2. Gammopatía monoclonal de significado incierto.....	79	17.2. Antiagregantes plaquetarios.....	99
13.3. Otros trastornos de las células plasmáticas.....	79	17.3. Trasplante de progenitores hematopoyéticos	100
		17.4. Grupos sanguíneos.....	102
14. Hemostasia. Generalidades	81	17.5. Transfusiones sanguíneas.....	102
14.1. Fisiología de la hemostasia.....	82	Bibliografía.....	105



Introducción: fisiología del eritrocito. Anemia: concepto y evaluación

Orientación MIR

Debes saber clasificar las anemias en función de su VCM, el número de reticulocitos y las alteraciones del frotis.

Preguntas MIR

► MIR 18-19, 95

Conceptos clave

- ⦿ La causa más frecuente de anemia microcítica es la ferropenia.
- ⦿ La causa más frecuente de anemia normocítica es la anemia de la enfermedad crónica.
- ⦿ Anemia macrocítica no es sinónimo de anemia megaloblástica.
- ⦿ La causa más habitual de macrocitosis es el alcohol.
- ⦿ La causa más común de anemia megaloblástica es el déficit de ácido fólico.

1.1. Fisiología del eritrocito

Eritropoyesis

Los **eritrocitos**, al igual que el resto de las células de la sangre, proceden de una célula indiferenciada (célula madre o primitiva pluripotencial). El progenitor eritroide más primitivo que se ha cultivado es el denominado unidad formadora de **colonias tempranas eritroides** (UFCTe). Tras ella, se produce otra más madura, la **unidad formadora de colonias eritroides** (UFCe). Ambas son sensibles a la eritropoyetina y a otros factores de crecimiento.

Se diferencian en **proeritroblastos**, **normoblastos**, **reticulocitos** (tras eliminar el núcleo) y **eritrocitos**. Este proceso ocurre en la persona adulta en la médula ósea. En el feto se produce en el hígado, el bazo y la médula ósea a partir del cuarto mes.

Incorporación de la hemoglobina

Para cumplir su función transportadora de oxígeno, los eritrocitos necesitan incorporar **hemoglobina** (Hb) a su citoplasma. Para ello, acumulan cadenas de globina progresivamente desde el estado de proeritroblasto. Además, necesitan sintetizar el grupo hemo, donde está incorporado el hierro (cada hemoglobina tiene cuatro grupos hemo y cuatro cadenas de globina).

En los hematíes normales adultos, la hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$) constituye el 97%, casi un 3% de hemoglobina A2 ($\alpha_2\delta_2$) y menos de un 1% de hemoglobina fetal o F ($\alpha_2\gamma_2$).

Metabolismo del eritrocito

El **hematíe** obtiene el **adenosín trifosfato** (ATP) para hacer funcionar la Na^+/K^+ ATPasa y su membrana mediante la glucólisis o vía de Embden-Meyerhof, y no mediante el ciclo de Krebs, ya que carece de mitocondrias. Por este ciclo se genera también NADPH, que evita la oxidación del hierro ferroso (Fe^{2+}) de la hemoglobina (el hierro férrico de la hemoglobina o meta-hemoglobina impide el transporte adecuado de oxígeno).

Además, se produce 2-3 difosfoglicerato (DPG), que es una sustancia que disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, con lo que el hematíe cede adecuadamente el oxígeno a los tejidos.

Mediante el **ciclo de las hexosas-monofosfato**, se consigue un mínimo de energía para el metabolismo del hematíe, aunque su utilidad fundamental es la generación de NADPH, cuya finalidad es reducir el glutatión, que a su vez **evita la oxidación** de los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina (la oxidación de los grupos sulfhidrilos produce también metahemoglobina, que precipita en el interior del hematíe y da lugar a los cuerpos de Heinz, que ocasiona hemólisis intravascular y extravascular por lesión de la membrana del hematíe).

La **glucosa** es prácticamente el único combustible usado por el hematíe. Esta se utiliza para:

- **Vía glucolítica** o de **Embden-Meyerhof**. Se metaboliza la glucosa hasta lactato y se producen 2 moles de ATP por cada mol de glucosa. Se metaboliza en esta vía alrededor del 80-90% de la glucosa.

- **Vía de la hexosa-monofosfato**. Por la que se mantiene el glutatión reducido para proteger los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina y la membrana celular de la oxidación. El 10% de la glucosa se metaboliza en esta vía.

Eritrocateresis

Los **hematíes** tienen una vida media aproximada de 120 días. Es posible que su muerte fisiológica se deba a una alteración de la membrana, en concreto su flexibilidad, que les impide atravesar los estrechos canales de la microcirculación del **bazo**. Este, además de eliminar los eritrocitos defectuosos, tiene otras funciones, entre las que cabe destacar el secuestro de parte de los hematíes normales y de las plaquetas, la posibilidad de una hematopoyesis extramedular, la eliminación de microorganismos y la regulación de la circulación portal.

Catabolismo de la hemoglobina

Tras la eliminación del hematíe, la hemoglobina que contiene es fagocitada rápidamente por los **macrófagos** (sobre todo del hígado, bazo y médula ósea), que la catabolizan.

Los **aminoácidos** son liberados por digestión proteolítica, el grupo hemo es catabolizado por un sistema oxidante microsómico y el anillo de porfirina se convierte en pigmentos biliares que son excretados casi en su totalidad por el hígado.

El **hierro** es incorporado a la ferritina (proteína de depósito que se encuentra, principalmente, en el hígado y en la médula ósea) y desde allí puede ser transportado a la médula por la transferrina, según las necesidades del organismo.

1.2. Concepto de anemia

La **anemia** se define por la disminución de la masa eritrocitaria. En la práctica clínica, se habla de anemia cuando se produce una **disminución del volumen de hematíes medido en el hemograma mediante el número de hematíes, el hematocrito y, mejor aún, la concentración de hemoglobina**.

La OMS define la anemia como un valor de hemoglobina inferior a 13 g/dL en hombres y 12 g/dL en mujeres.

En el paciente anémico, se produce un aumento del 2-3 DPG eritrocitario. Esta situación, al igual que la acidosis sanguínea o el aumento de la temperatura, disminuye la afinidad de la hemoglobina por el O_2 (desplazamiento de la curva de saturación a la derecha).

Volumen corpuscular medio (VCM) del hematíe

Según el **tamaño del hematíe**, las anemias se clasifican en (Tabla 1.1):

- **Anemias microcíticas** ($< 80 \text{ fL}$). Se suelen acompañar de hipocromía, ya que el tamaño del hematíe se encuentra reducido en aquellos casos



en los que disminuye la cantidad de hemoglobina (cromía). Como la hemoglobina está constituida por una mezcla de hierro, cadenas de globina y pigmento hemo, en las enfermedades en que se produce alteración de alguno de los componentes citados, en general, los hematíes presentan un tamaño pequeño.

La causa más frecuente de microcitosis es la ferropenia, pero la anemia de enfermedad crónica, a pesar de que habitualmente es normocítica, puede ser microcítica, al igual que las talasemias, las anemias sideroblásticas hereditarias y la intoxicación por plomo ▶ MIR 18-19, 95.

- **Anemias normocíticas (80-100 fL).** La causa más frecuente es la anemia de enfermedad crónica o por mala utilización del hierro (esta anemia, ocasionalmente, puede ser microcítica).
- **Anemias macrocíticas (> 100 fL).** La mayoría son megaloblásticas. No debe confundirse el concepto de macrocitosis (tamaño grande del hematíe) con el de megaloblastosis (tamaño grande de precursores hematológicos en la médula ósea). Por supuesto, todas las anemias megaloblásticas son macrocíticas, pero no todas las anemias macrocíticas son de tipo megaloblástico (Figura 1.1).

Las anemias secundarias a tratamiento quimioterápico, la aplasia de médula ósea, el hipotiroidismo, la hepatopatía crónica, los síndromes mielodisplásicos (SMD) y las anemias sideroblásticas adquiridas pueden tener un tamaño grande del hematíe. También la hemólisis o el sangrado agudo debido a la respuesta reticulocitaria pueden simular un falso aumento del VCM, puesto que los reticulocitos son células de mayor tamaño que el hematíe.

ANEMIAS MICROCÍTICAS (VCM < 80 fL)	Disminución superficie de membrana	Esferocitosis hereditaria (CHCM incrementada)
	Disminución contenido del hematíe	Anemia ferropénica
		Anemia de trastorno crónico (ocasional)
		Alteración del grupo hemo (sideroblásticas)
ANEMIAS NORMOCÍTICAS (VCM = 80-100 fL)	Anemia de trastorno crónico	
	Anemia hemolítica	
ANEMIAS MACROCÍTICAS (VCM > 100 fL)	Aumento reticulocitario	Sangrado activo
		Anemia hemolítica
	Disminución de B ₁₂ y ácido fólico	Anemia megaloblástica
	Otras	Aplasia, SMD Hipotiroidismo, hepatopatía

CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; SMD: síndromes mielodisplásicos.

Tabla 1.1. Anemias en función del VCM del hematíe.

■ Reticulocitos

Los reticulocitos son hematíes jóvenes. Su presencia en la sangre periférica traduce la función de la médula ósea (Figura 1.1). El porcentaje de reticulocitos en referencia al total de hematíes en sangre periférica es del 1-2%. Una medida más exacta de la producción de células rojas por la médula ósea se obtiene mediante el índice reticulocitario corregido $IC = \% \text{ reticulocitos} \times (\text{hematocrito paciente} / \text{hematocrito normal}) / 2$, cuyo valor es igual a 1.

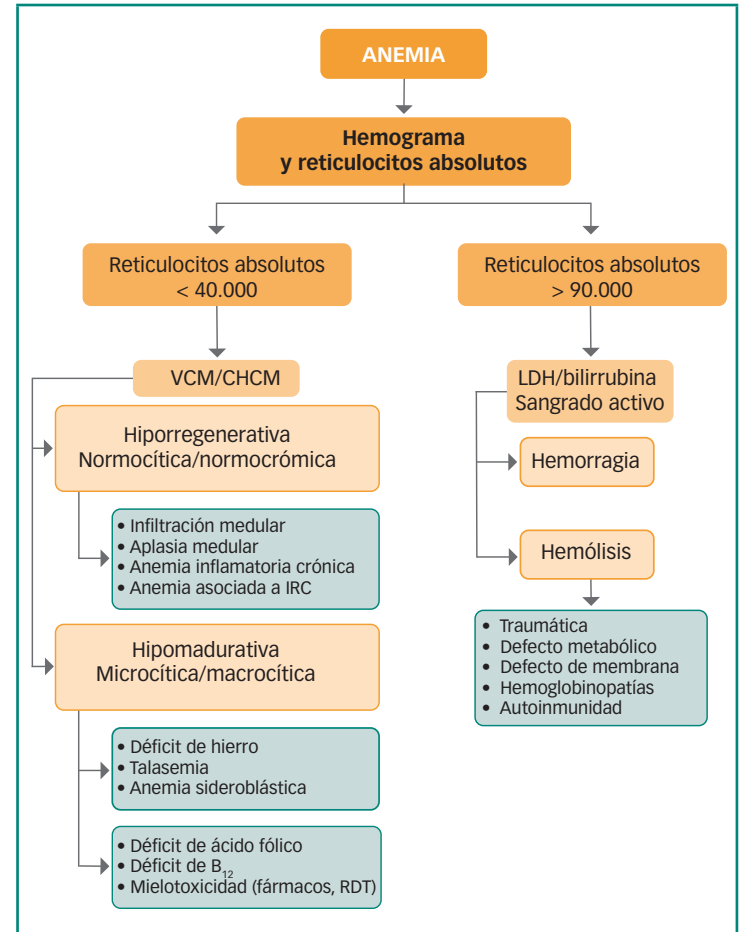


Figura 1.1. Clasificación de las anemias en función de sus características fisiológicas. RDT: pruebas de diagnóstico rápido.

En función del número de reticulocitos, las anemias pueden ser (Tabla 1.2):

- **Anemias regenerativas.** Anemias que presentan elevación en el número de reticulocitos. Su prototipo es la hemólisis o el sangrado agudo.
- **Anemias hiporregenerativas.** Anemias que no elevan el número de reticulocitos en la sangre o lo presentan descendido. Su prototipo es la aplasia medular.

ANEMIAS REGENERATIVAS (RETICULOCITOS ELEVADOS)	Hemólisis
	Sangrado agudo
ANEMIAS HIPORREGENERATIVAS (RETICULOCITOS NO ELEVADOS: DISMINUIDOS O NORMALES)	Aplasia medular
	Déficit de Fe
	Déficit de B ₁₂ o ácido fólico

Tabla 1.2. Anemias en función de los reticulocitos, recuento normal (1-2% o 40-90 x 10³/mm³).

En general, un número no elevado de reticulocitos suele traducirse en una enfermedad de la propia médula ósea o bien un trastorno carencial, que impide que la médula ósea sea capaz de formar células sanguíneas.

■ Estudio de la extensión de la sangre periférica

Se trata del estudio de la morfología de las células sanguíneas, no solamente de la serie roja, sino del resto de las otras series.

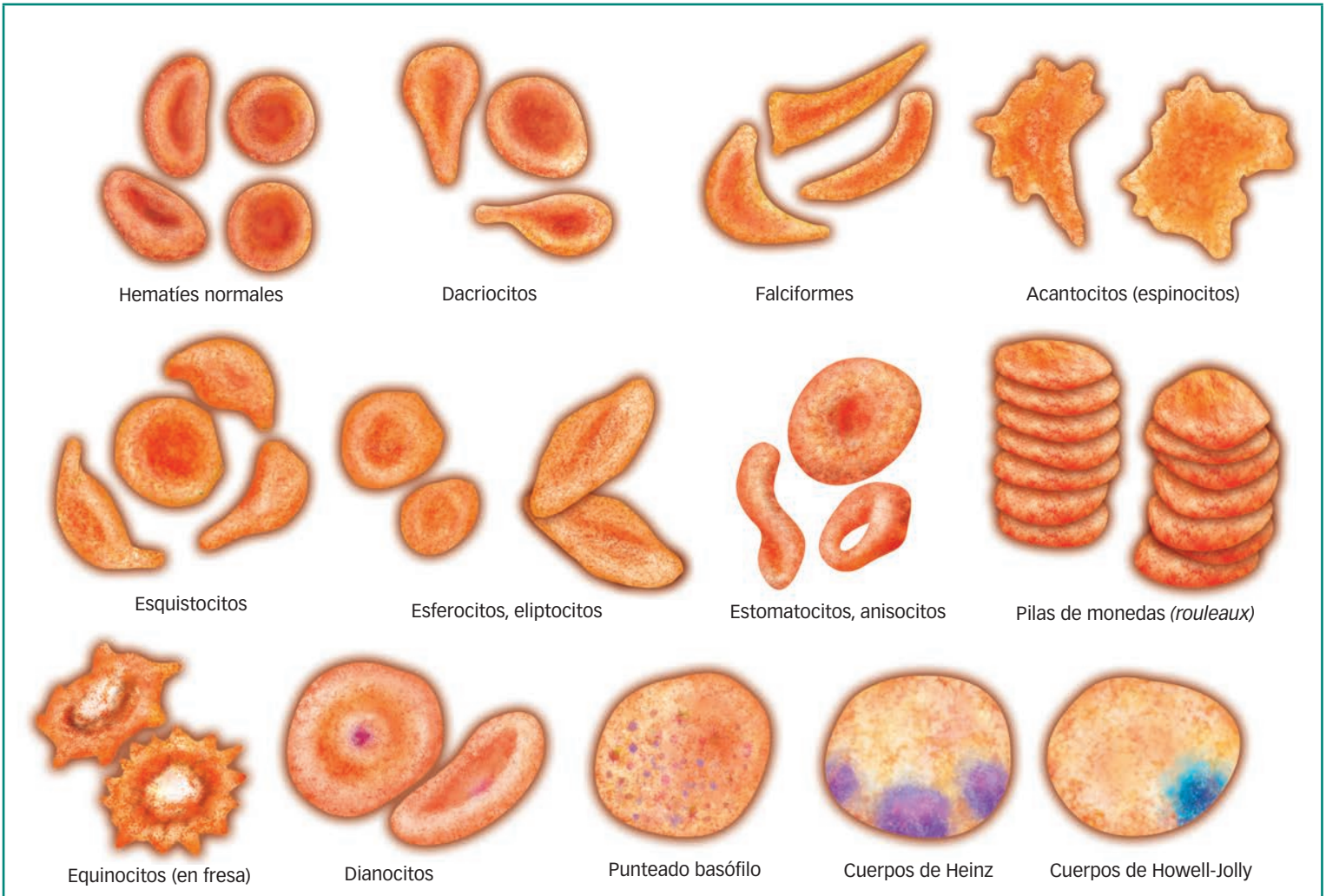


Figura 1.2. Ejemplos de hallazgos en la extensión de sangre periférica.

Ejemplos de hallazgos en la extensión de sangre periférica y su correlación con algunas enfermedades (**Figura 1.2**):

- **Rouleaux** (pilas de monedas): disproteinemias (p. ej., mieloma múltiple).
- **Acantocitos** (hematíes en espuela): insuficiencia renal, hepatopatía, abetalipoproteinemia.
- **Dacriocitos** (hematíes en lágrima): mieloptisis (**Figura 1.3**).
- **Poiquilocitos** (variaciones en la forma del hematíe): mielodisplasia.
- **Dianocitos (célula diana)**: ictericia obstructiva y hemoglobinopatías (**Figura 1.4**).
- **Equinocitos**: hematíes en rueda dentada propios de la enfermedad renal crónica.
- **Falciformes**: drepanocitos en forma de hoz.
- **Anisocitos**: células con diferentes tamaños que se observan, por ejemplo, en las hemólisis.
- **Punteado basófilo prominente**: intoxicación por plomo o anemias sideroblásticas, talasemias.
- **Policromatófilos**: hemólisis.
- **Esferocitos**: esferocitosis hereditaria o inmunohemólisis.
- **Cuerpos de Heinz** (se producen por desnaturalización de la hemoglobina): hemólisis por oxidantes en deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o hemoglobinopatías y esplenectomizados.
- **Esquistocitos** (hematíes fragmentados por daño mecánico en la circulación): hemólisis traumática (**Figura 1.5**).
- **Cuerpos de Howell-Jolly**: hipoesplenismo.

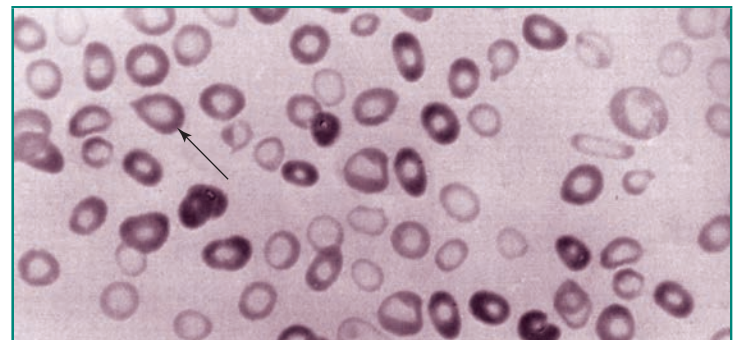


Figura 1.3. Dacriocitos o hematíes en lágrima en cuadro de mieloptisis (flecha).

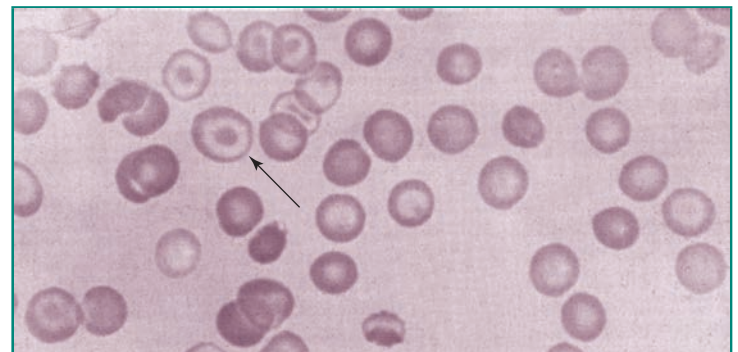


Figura 1.4. Dianocitos (flecha).

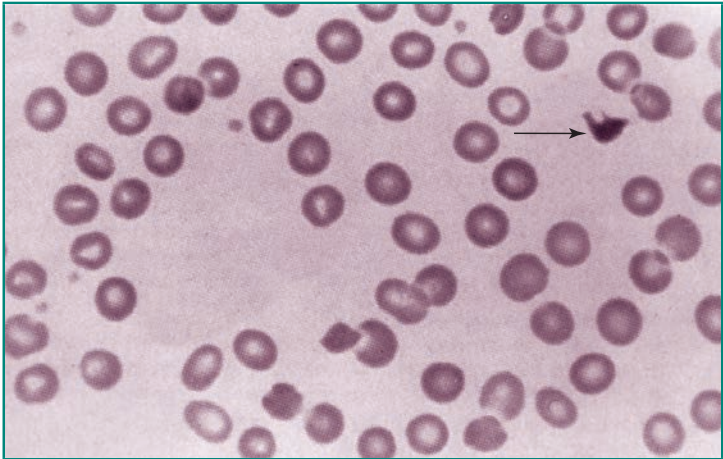


Figura 1.5. Esquistocitos o hematíes fragmentados (*flecha*).

Para concluir, la **Tabla 1.3** muestra los valores normales del hemograma.

HEMATÍES	4-5,5 x 10 ⁶ /mm ³ (o x 10 ¹² /L)
HEMATOCRITO	35-48%
HEMOGLOBINA	12-16 g/dL
VCM	80-100 fL
HCM	26-34 pg
CHCM	31-37 g/dL
RETICULOCITOS	1-2% 40-90 x 10 ³ /mm ³ (o x 10 ⁶ /L)
LEUCOCITOS	4,5-10,5 x 10 ³ /mm ³ (o x 10 ⁶ /L) Fórmula: • Neutrófilos: 40-70% • Eosinófilos: 0-8% • Basófilos: 0-3% • Linfocitos: 20-40% • Monocitos: 4-10%
PLAQUETAS	150-350 x 10 ³ /mm ³ (o x 10 ⁶ /L)
VSG	0-20 mm/h

Tabla 1.3. Valores normales del hemograma.

Casos clínicos

En el estudio de una persona con anemia, con una hemoglobina de 8 g/dL y VCM de 86 fL, aparecen en el frotis sanguíneo abundantes esquistocitos. ¿Cuál es el diagnóstico menos probable?

- 1) Púrpura trombopénica trombótica.
- 2) Inmunohemólisis por lupus sistémico.
- 3) Coagulación intravascular diseminada.
- 4) Hipertensión maligna.

RC: 2



Aplasia de la médula ósea. Anemia mieloptísica

Orientación MIR

Tema sencillo y poco preguntado. Se debe prestar especial atención a las preguntas de años anteriores en las que el tratamiento es el aspecto más preguntado. También hay que recordar el concepto, las causas más frecuentes y las manifestaciones que produce la anemia mieloptísica en el hemograma.

Preguntas MIR

► MIR 20-21, 81
► MIR 13-14, 103

► MIR 12-13, 232

Conceptos clave

- ◉ La causa más frecuente de aplasia medular es idiopática.
- ◉ La clínica es la derivada de las citopenias: síndrome anémico, infecciones y hemorragias.
- ◉ En la aplasia medular idiopática no hay esplenomegalia.
- ◉ El diagnóstico se obtiene mediante el estudio de la médula ósea, que será hipocelular.
- ◉ La causa más frecuente de mieloptisis son las metástasis de carcinomas en médula ósea.
- ◉ La mielofibrosis produce un síndrome mieloptísico, pero además se acompaña de importante esplenomegalia.
- ◉ La célula típica de la mieloptisis es el dacriocito o hematíe en lágrima.

2.1. Aplasia de la médula ósea

■ Concepto

La aplasia es una **enfermedad de la médula ósea** que se caracteriza por una disminución del tejido hematopoyético, en ausencia de tumor, fibrosis u otros procesos como granulomas en la médula ósea, y que se acompaña de disminución de células sanguíneas en la sangre periférica (una, dos o las tres series). Desde el punto de vista práctico, hay que sospechar aplasia de médula ósea ante un paciente con pancitopenia y disminución del número de reticulocitos en sangre periférica.

La presencia de **esplenomegalia** casi siempre descarta el diagnóstico de aplasia idiopática, y debería orientar hacia otras patologías como hepatopatía grave, tricoleucemia, mielofibrosis con metaplasia mieloide, policitemia vera en fase gastada, kala-azar, enfermedad de Gaucher o síndrome de Banti. El diagnóstico se confirma observando **hipocelularidad en la médula ósea** mediante biopsia y descartando otros procesos como síndromes mielodisplásicos y hemoglobinuria paroxística nocturna.

■ Etiología

Se revisa seguidamente la etiología de las aplasias y se distinguen las de **carácter congénito** y las **adquiridas**.

Aplasias congénitas

Las aplasias congénitas son la **anemia de Fanconi** y las **aplasias selectivas congénitas**.

● Anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi ► **MIR 20-21, 81** suele manifestarse en la **infancia**, entre los 5-10 años. Se trata de un **trastorno hereditario con carácter autosómico recesivo** motivado por mutaciones en los genes implicados en las vías de reparación del ADN, lo que ocasiona fallo medular, sensibilidad incrementada a fármacos alquilantes y predisposición a leucemia aguda mieloide y desarrollo de tumores sólidos.

Además de la anemia, los niños con aplasia de Fanconi presentan varias malformaciones, fundamentalmente cutáneas ("manchas de café con leche") y óseas (hipoplasia del pulgar y malformación del radio). Malformaciones menos frecuentes son las renales, oculares, microcefalia, sordera y retraso mental. El diagnóstico se realiza demostrando rupturas cromosómicas en linfocitos de sangre periférica expuestos a diepoxibutano o mitomicina C y el tratamiento es el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.

● Aplasias selectivas congénitas

Es la lesión de la médula ósea que afecta a una sola serie hematopoyética:

- **Aplasia selectiva o aplasia pura de células rojas.** Denominada también **eritroblastopenia**, es el síndrome de Diamond-Blackfan. Las eritroblastopenias se caracterizan por la casi ausencia de reticulocitos en la sangre periférica. Se produce por mutaciones en los genes de proteínas ribosómicas y se trata con esteroides y transfusiones y, si no hay respuesta, trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.

- **Agranulocitosis congénitas o aplasias puras de serie blanca:**
 - **Síndrome de Schwachman.** Se acompaña de insuficiencia exocrina del páncreas.
 - **Síndrome de Kostmann.**
- **Aplasia pura de los megacariocitos.** Recibe el nombre de trombocitopenia amegacariocítica.

Aplasias adquiridas

Las aplasias adquiridas son las más frecuentes. Se pueden distinguir los siguientes tipos:

- **Aplasias adquiridas primarias.** La mayoría (hasta el 70% de los casos) son de causa desconocida o idiopáticas. Se trata de una enfermedad de adultos jóvenes, con un segundo pico a partir de 60 años.
- **Aplasias adquiridas secundarias (Tabla 2.1):**
 - **Fármacos.** Cloranfenicol, sulfamidas, sales de oro, tiazidas, antidiabéticos orales, hidantoínas, pirazolonas, quinidina, antitiroideos, quimioterápicos (como los agentes alquilantes: ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, busulfán, etc.).
 - **Tóxicos.** Benceno, tolueno, tetracloruro de carbono, diclorodifeniltricloroetano (DDT), insecticidas, pegamentos.
 - **Radiaciones ionizantes.**
 - **Virus.** Aplasias durante la infección vírica o después se han objetivado en las infecciones por hepatitis C (VHC), hepatitis B (VHB), infección por citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes (VHH-6), togavirus, rubéola, VIH y parvovirus B-19 (que ocasiona crisis aplásicas en pacientes con procesos hemolíticos crónicos).
 - **Enfermedades autoinmunitarias.**
 - **Gestación.**
 - **Timoma.** El 30% de los casos de eritroblastopenia selectiva adquirida se asocian a la presencia de un timoma (pero solo el 5% de los timomas presentan eritroblastopenia asociada). La mayoría de los casos son mujeres de edad media, en la variante del tumor denominado fusocelular. No siempre se produce la curación de la eritroblastopenia tras la extirpación del timoma.
 - **Hemoglobinuria paroxística nocturna.**

FÁRMACOS	Cloranfenicol, sulfamidas, sales de oro, tiazidas, antidiabéticos orales, hidantoínas, pirazolonas, quinidina, antitiroideos, quimioterápicos como los agentes alquilantes (ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, busulfán...)
TÓXICOS	Benceno, tolueno, tetracloruro de carbono, DDT, insecticidas, pegamentos
RADIACIONES IONIZANTES	
VIRUS	VHC, VHB, CMV, VEB, virus herpes (VHH-6), togavirus, rubéola, VIH y parvovirus B-19
ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS	
GESTACIÓN	

Tabla 2.1. Etiologías más frecuentes de las aplasias adquiridas secundarias.

Recordar

- El timoma también se ha relacionado con la miastenia gravis.



■ Patogenia

Existen tres hipótesis para explicar la lesión medular en la aplasia:

- **Defecto intrínseco de las células germinales de la médula ósea.**
- **Defecto del denominado microambiente de la médula ósea** (tejido vascular y conjuntivo de soporte).
- **Anomalías en la regulación inmunológica** (humoral o celular) de la hematopoyesis.

La mayoría de los casos adquiridos son secundarios a un proceso inmunitario por expansión oligoclonal de células T citotóxicas que secretan IF- γ y FNT- α y causan muerte de células hematopoyéticas por apoptosis.

■ Clínica

Los pacientes con aplasia presentan manifestaciones clínicas derivadas de la **disminución de las células sanguíneas** de las tres series hematopoyéticas. Así pues, clínicamente, presentan síndrome anémico, infecciones de repetición como consecuencia de la neutropenia y fenómenos hemorrágicos por la trombopenia.

Si bien desde el punto de vista práctico conviene pensar en aplasia cuando un paciente presenta pancitopenia, esta puede ocurrir en otras enfermedades, como la anemia megaloblástica, la hemoglobinuria paroxística nocturna, los síndromes mielodisplásicos o incluso las leucemias agudas. Por eso, en el diagnóstico diferencial de las pancitopenias es fundamental el estudio de médula ósea.

■ Criterios de gravedad

Los criterios de gravedad son:

- **Anemia aplásica moderada:**
 - Hipocelularidad de la médula ósea inferior al 30%.
 - Ausencia de pancitopenia grave.
 - Disminución de al menos dos de las tres series por debajo de lo normal.
- **Anemia aplásica grave:**
 - Hipocelularidad de médula ósea inferior al 25% de la celularidad total hematopoyética normal.
 - Además, existen dos de los siguientes parámetros:
 - › Disminución de neutrófilos por debajo de 500/mm³.
 - › Trombopenia inferior a 20.000/mm³.
 - › Disminución de reticulocitos por debajo del 1% (corregidos por el hematocrito).
- **Anemia aplásica muy grave:**
 - Si se cumplen los criterios para anemia aplásica grave.
 - Disminución de neutrófilos por debajo de 200/mm³.

■ Tratamiento

El tratamiento de elección de la aplasia grave ► **MIR 12-13, 232** es el **trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante familiar**, que consigue curaciones en el 80% de los casos. Es la terapia de primera línea para pacientes menores de 40 años con formas graves o muy graves, y se reserva como segunda línea para mayores de 40 años con formas refractarias a terapia inmunosupresora.

En los pacientes en los que se plantea la posibilidad de trasplante de médula ósea, es importante minimizar el número de transfusiones para evitar la sensibilización del paciente y la generación de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios y anticuerpos anti-HLA plaquetarios.

El tratamiento de primera línea para pacientes > 40 años con aplasia de médula ósea grave consiste en **tratamiento inmunosupresor** (globulina antitimocítica y ciclosporina A) junto a **eltrombopag** ► **MIR 13-14, 103**.

Otros tratamientos son:

- **Esteroides** en dosis altas (en eritroblastopenia congénita).
- **Transfusiones** (como tratamiento sustitutivo en todos los casos).
- **Gammaglobulina intravenosa** (suele ser el tratamiento del parvovirus B-19).

Recuerda

- El trasplante de médula ósea es la terapia de elección de la aplasia grave en pacientes < 40 años, mientras que para > 40 se aplica un tratamiento inmunosupresor y eltrombopag.

2.2. Anemia mieloptísica

■ Concepto y diagnóstico

Se denomina **mieloptisis** a la ocupación de la médula ósea por cualquier proceso patológico que distorsiona la arquitectura normal de dicha médula. Este trastorno produce la salida hacia la sangre periférica de células inmaduras (normoblastos y reticulocitos entre las células rojas; cayados, mielocitos y metamielocitos entre las células blancas y plaquetas gigantes).

La presencia de estas células inmaduras en la sangre periférica es conocida por el nombre de **reacción leucoeritroblástica**.

La mieloptisis no es la única causa de reacción leucoeritroblástica, ya que puede verse también en procesos como la hemorragia aguda, la hipoxemia brusca y la hemólisis crónica grave. Lo que sí es característico de la mieloptisis es la **asociación de reacción leucoeritroblástica y dacriocitos o células en lágrima**. También pueden verse poiquilocitos y células rojas con ocasional punteado basófilo. Además de anemia, puede haber otras citopenias sanguíneas por fallo medular.

Recuerda

- La combinación de reacción leucoeritroblástica y presencia de dacriocitos en sangre periférica sugiere mieloptisis.
- Aunque no es la única, la causa más habitual de mieloptisis es la micrometástasis de carcinoma en la médula ósea.

Etiología

La causa habitual de la mieloptisis suelen ser las **micrometástasis de carcinoma en la médula ósea** (Figura 2.1).

Otras posibles causas son la infiltración neoplásica de la propia médula por procesos malignos hematológicos como mielofibrosis primaria o secundaria, los procesos inflamatorios como vasculitis o granulomatosis, y las anomalías metabólicas como enfermedades de almacenamiento y osteopetrosis.

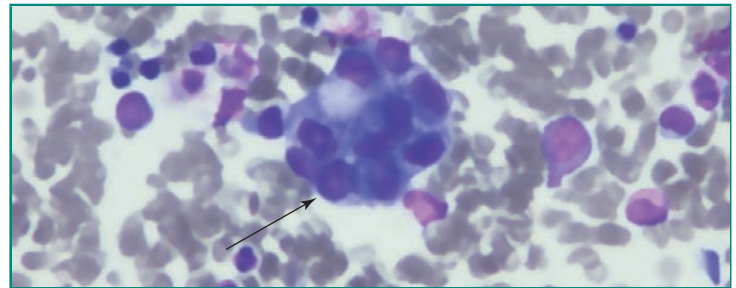


Figura 2.1. Infiltración de médula ósea por células en anillo de sello de origen en adenocarcinoma gástrico.

Casos clínicos

Paciente de 28 años, sin antecedentes de quimioterapia ni radioterapia previa, con leucopenia de $1.300/\text{mm}^3$, trombopenia de $25.000/\text{mm}^3$ y anemia de 7 g/dL de Hb, sin blastos en sangre periférica y con aspirado de médula ósea muy hipocelular. Señale qué prueba de confirmación está indicada y cuál es el diagnóstico más probable:

- 1) Prueba: biopsia de médula ósea-diagnóstico: aplasia medular.
- 2) Prueba: estudio citoquímico-diagnóstico: leucemia aguda.
- 3) Prueba: test de Ham-diagnóstico: aplasia medular.
- 4) Prueba: estudio citogénico-diagnóstico: linfoma con invasión de médula ósea.

RC: 1

Paciente de 55 años, fumador, con astenia reciente, incremento de la tos crónica y pérdida de peso, con estos parámetros en sangre periférica: Hb 10,5 g/dL, leucocitos $11.000/\mu\text{L}$ con 40% segmentados, 10% cayados, 5% metamielocitos, 4% mielocitos, 1% eosinófilos y 1% basófilos. Normoblastos 5%. Plaquetas $300.000/\mu\text{L}$. Morfología de serie roja en sangre: aniso-poiquilocitosis y dacriocitos. En exploración se palpa una adenopatía supraclavicular derecha. ¿Qué diagnóstico le sugieren estos datos?

- 1) Mielofibrosis primaria.
- 2) Linfoma no Hodgkin.
- 3) Metástasis de cáncer de pulmón.
- 4) Leucemia mieloide crónica.

RC: 3



03

Anemias ferropénica y de enfermedad crónica

Orientación MIR

En este tema hay que centrarse, especialmente, en el metabolismo del hierro y en los aspectos diagnósticos de la ferropenia. También es muy importante saber distinguir los distintos tipos de anemia, al igual que comprender la patogenia y el papel de la hepcidina.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 155
- ▶ MIR 22-23, 200
- ▶ MIR 17-18, 50
- ▶ MIR 15-16, 15; MIR 15-16, 91
- ▶ MIR 13-14, 104

Conceptos clave

- ◉ La causa más frecuente de ferropenia en el varón es el sangrado digestivo; en la mujer, las pérdidas menstruales.
- ◉ La primera manifestación analítica es el descenso de la ferritina.
- ◉ El mejor parámetro bioquímico para detectar ferropenia es el descenso ferritina.
- ◉ La prueba más fiable para diagnosticar ferropenia es el estudio directo de la médula ósea.
- ◉ El hemograma característico incluye microcitosis e hipocromía.
- ◉ Otras alteraciones: ↓ ferritina, ↑ concentración de transferrina, de la ↓ sideremia, ↓ saturación de transferrina
- ◉ Hiposideremia no es sinónimo de ferropenia. También aparece en la anemia de trastornos crónicos.
- ◉ El parámetro bioquímico de más ayuda para distinguir estas dos anemias es la ferritina. Estará baja en la ferropénica y elevada o normal en la de trastorno crónico.
- ◉ El estudio de médula ósea es más preciso para el diagnóstico, pero es una prueba más cruenta.

3.1. Anemia ferropénica

Se entiende por anemia ferropénica aquella en la que existen pruebas evidentes de **déficit de hierro**.

La ferropenia es la causa más frecuente de anemia, sin embargo, no todos los pacientes con ferropenia llegan a desarrollar anemia. Se considera que hasta el 20% de las mujeres y el 50% de las embarazadas la pueden presentar.

■ Metabolismo del hierro

El contenido total de hierro del organismo (**Figura 3.1**) es de aproximadamente 50-55 mg/kg de peso en el varón, y de 35-40 mg/kg en la mujer. El hierro forma parte de la molécula de hemoglobina, mioglobina y otros compuestos.

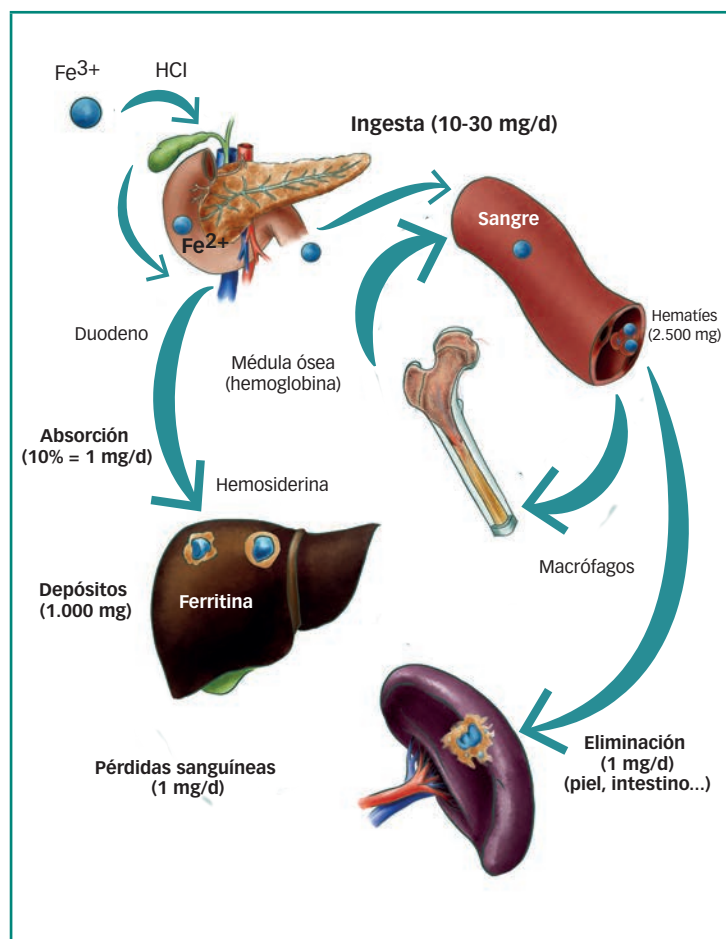


Figura 3.1. Metabolismo del hierro.

La pérdida diaria de hierro es cercana a 1 mg, como consecuencia de la descamación de las células del epitelio gastrointestinal, genitourinario y de la piel. En situaciones como menstruación, embarazo y lactancia, la pérdida de hierro se incrementa.

La ingesta diaria de hierro en el alimento es de 10-30 mg, de los que se absorben aproximadamente 1 mg en duodeno, yeyuno proximal y yeyuno medio. La absorción de hierro se incrementa en forma hémica y por la acción del ácido gástrico, ácido ascórbico y citrato, y disminuye por los fitatos y cereales de la dieta.

Una vez que es absorbido, el hierro es transportado en la sangre a través de la transferrina en forma férrica (la absorción se realiza en forma ferrosa o reducida).

El índice de saturación de la transferrina es de alrededor del 33%. Esto quiere decir que una de cada tres moléculas de transferrina transporta hierro en un momento determinado. Una mínima cantidad se transporta en plasma por la acción de la ferritina, que presenta muy buena correlación con los almacenes de hierro del organismo.

A través de la sangre, el hierro llega a los precursores eritroides y pasa posteriormente a las mitocondrias para unirse a la protoporfirina y formar el pigmento hemo.

El hierro que no se utiliza para la hematopoyesis queda en forma de depósito en los macrófagos en forma de ferritina y hemosiderina.

■ Etiopatogenia

Se caracteriza por:

- **Disminución de aporte de hierro:** dieta inadecuada.
- **Disminución de absorción:** aclorhidria, gastrectomía, cirugía bariátrica, enfermedad celíaca y otras enfermedades malabsortivas.
- **Deficiencia congénita de transferrina.**
- **Incremento de pérdidas de hierro:** gastrointestinal con sangrado crónico (causa más frecuente en el varón), menstruación y pérdidas ginecológicas (causa habitual en las mujeres ▶ **MIR 13-14, 104**), hemólisis intravascular.
- **Aumento de necesidades:** embarazo, crecimiento.

■ Clínica

La anemia ferropénica se manifiesta con estos **síntomas**:

- **Síndrome anémico general:** astenia, irritabilidad, palpitaciones, mareos, cefalea, disnea.
- **Consecuencias derivadas de la ferropenia:** estomatitis angular, glositis, onice (atrofia crónica de la mucosa nasal), coiloniquia o uñas en cuchara, disfagia (síndrome de Plummer-Vinson, también llamado de Patterson-Brown-Kelly, secundario a la presencia de membranas hipofaríngeas y esofágicas), neuralgias, síndrome de piernas inquietas y parestesias, ocasionalmente hipertensión intracraneal benigna, tendencia a comer tierra (pica), hielo (pagofagia) y otras sustancias no nutritivas, sobre todo en el caso de niños.

Recordar

- En las anemias megaloblásticas también se produce glositis.

■ Diagnóstico

La **anemia ferropénica** (**Tabla 3.1** y **Figura 3.2**) es una anemia característicamente microcítica (disminución del VCM) e hipocroma (disminución de hemoglobina corpuscular media [HCM], concentración de HCM [CHCM]) ▶ **MIR 15-16, 15**.



	FERROPENIA	ANEMIA TRASTORNOS CRÓNICOS	ANEMIA SIDEROBLÁSTICA	RASGO TALASEMIA β	RASGO TALASEMIA α
Hematíes ($4,15-4,9 \times 10^6/\text{mm}^3$)	↓	↓	↓	N o ↑	N o ↑
Hemoglobina (H: 13-18 g/dL; M: 12-16 g/dL)	↓	↓	↓	↓	↓
Hierro sérico (50-150 µg/dL)	↓	↓	↑	N	N
Ferritina (20-200 µg/L)	↓	N o ↑	↑	N	N
Hierro en médula ósea	↓	↑	↑	↑	↑
Transferrina (TIBC 250-370 µg/dL)	↑	N o ↓	N	N	N
Saturación transferrina (30-50%)	↓	N o ↓	↑	N	N
Protoporfirina libre eritrocitaria (30-50 µg/dL)	↑	↑	N	N	N
Hemoglobina A ₂ (2%)	↓	N	↓	↑	N
ADE	↑	N	↑	N	N
CHCM ($33 \pm 3\%$)	↓	N o ↓	N o ↓	N o ↓	N o ↓
HCM ($32 \pm 2 \text{ pg}$)	↓	N o ↓	N o ↓	↓	↓
VCM (80-100 fL)	Microcitosis ↓	N o ↓	N o ↑ o ↓	Microcitosis ↓	Microcitosis ↓

TIBC: capacidad total de unión al hierro.

Tabla 3.1. Diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas.

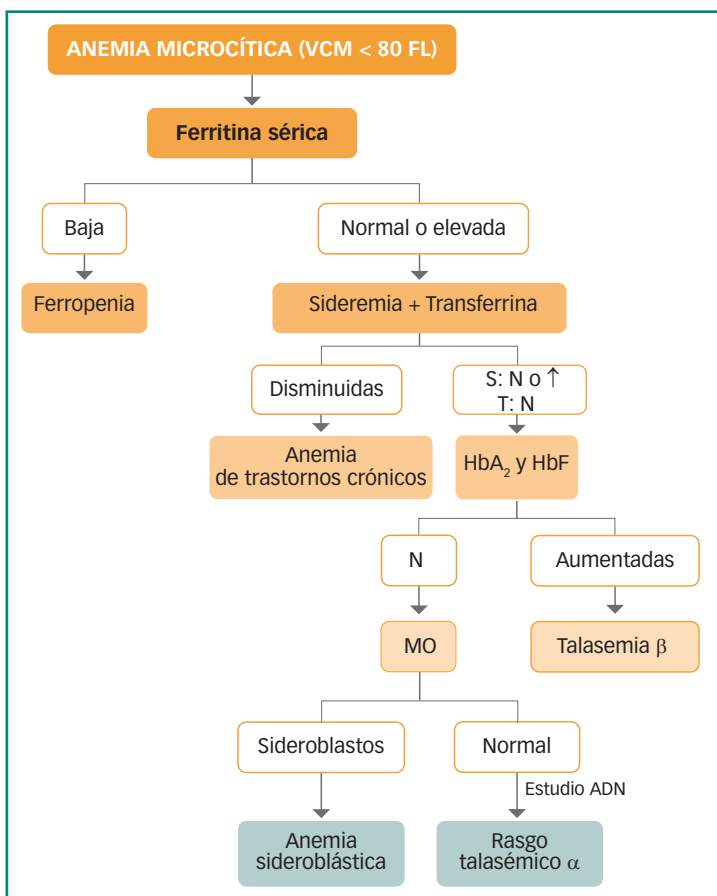


Figura 3.2. Esquema diagnóstico de las anemias microcíticas.
MO: médula ósea; N: normal.

Entre las **alteraciones de laboratorio** se objetivan disminución de sideremia, incremento de la concentración de transferrina del suero (también denominada capacidad ligadora de hierro) ▶ **MIR 23-24, 155** y de los niveles séricos de receptor soluble de transferrina y disminución de la saturación de transferrina, además de disminución de la ferritina sérica. El descenso de la ferritina sérica es la primera alteración analítica que aparece y el mejor parámetro para detectar ferropenia, después de la biopsia de médula

ósea, que en raras ocasiones es necesaria para el diagnóstico. Puede haber descenso del número de leucocitos e incremento de plaquetas (la ferropenia es una causa habitual de trombocitosis).

Otros **parámetros** que también **se alteran en la ferropenia** son la **protoporfirina libre del hematíe** (que se encuentra incrementada como consecuencia de un exceso relativo de protoporfirina al descender el hierro) y la **anchura de distribución eritrocitaria** (ADE incrementado, a diferencia de la talasemia, cuyo valor es normal).

Aunque en la ferropenia no es habitual la necesidad de realizar estudio de médula ósea, en caso de hacerse, se encontraría disminución o ausencia de los depósitos de hierro.

Además del diagnóstico de ferropenia, es necesario el **diagnóstico etiológico**, que, como se ha comentado, suele ser la pérdida crónica de sangre en aparato genital femenino o tubo digestivo (completar con panendoscopia oral y colonoscopia) ▶ **MIR 22-23, 200**.

■ Tratamiento

Se fundamenta en la **administración de hierro oral** (100-200 mg/día en forma de sal ferrosa) y **en ayunas** para facilitar su absorción. El tratamiento debe mantenerse hasta la normalización de los depósitos de hierro (ferritina sérica entre 20-200 µg/mL), que ocurre de 4-6 semanas a varios meses después de corregir la anemia.

El tratamiento con algunos suplementos de hierro oral puede producir **intolerancia gástrica**. En caso de realizarse una colonoscopia para completar el diagnóstico etiológico, los suplementos de hierro oral deben suspenderse aproximadamente 10 días antes de la prueba.

El primer signo de respuesta al hierro suele ser un incremento del porcentaje de reticulocitos, con una máxima respuesta a los 8-10 días de tratamiento. La normalización de la hemoglobina suele aparecer hacia los 2 meses.

Existen diferentes situaciones en las que está indicada la administración de **hierro intravenoso**. Algunas de estas situaciones son:

- Fracaso o intolerancia a terapia oral.
- Sangrado en cuantía que supera la absorción oral de hierro y la anemia asociada a enfermedad renal crónica.
- Insuficiencia cardíaca con niveles de ferritina inferiores a 100 µg/mL.

La administración intravenosa de hierro en estas situaciones da lugar a una respuesta eritropoyética más rápida que la vía oral.

3.2. Anemia de enfermedad crónica o por mala utilización del hierro

La anemia de enfermedad crónica o por mala utilización del hierro representa, en orden de frecuencia, la segunda causa de anemia, tras la ferropenia. Generalmente, es una anemia **normocítica y normocrómica**, pero en ocasiones puede ser microcítica e hipocroma, y se hace necesario el diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica.

■ Etiopatogenia

Uno de los mecanismos por los que se produce anemia en las enfermedades crónicas consiste en una **disminución de la utilización del hierro** de los macrófagos de depósito, que no pasa al plasma ni a los precursores de la serie roja, y se ocasiona, como consecuencia, disminución del hierro plasmático (hiposideremia) y falta de utilización del hierro por los precursores eritroides. Este efecto es mediado, fundamentalmente, por la hepcidina.

La **hepcidina** es un péptido de síntesis hepática que participa en la regulación de la sideremia. En condiciones normales, aumenta su síntesis cuando los depósitos de hierro son óptimos y disminuye así la absorción intestinal de hierro ▶ **MIR 17-18, 50**. En la anemia de trastornos crónicos, la síntesis de hepcidina aumenta con independencia de los niveles de sideremia, como un reactante de fase aguda.

Otros mecanismos complementarios a la anemia en dichas enfermedades son una disminución de la vida media del hematíe y una inadecuada respuesta de la médula ósea, como consecuencia de una disminución de la eritropoyesis por la acción de sustancias originadas en situaciones de enfermedades crónicas, tales como el interferón y el factor de necrosis tumoral, y también, ocasionalmente, inadecuada producción de eritropoyetina.

■ Diagnóstico

Al igual que en la ferropenia, en la anemia de enfermedad crónica existe **hiposideremia**. A diferencia de la situación de ferropenia, hay disminución de la concentración de transferrina y una saturación de transferrina que puede ser normal o disminuida ▶ **MIR 15-16, 91**.

Si se hiciera un **estudio de médula ósea**, se encontraría un incremento del hierro de depósito. Esto también puede ponerse de manifiesto mediante la determinación de ferritina sérica, que se encuentra incrementada o normal, a diferencia de la ferropenia.

El estudio de médula ósea mediante **microscopía óptica y tinción de Perls** es más exacto que la ferritina para evaluar los depósitos de hierro; sin embargo, se trata de una prueba diagnóstica cruenta, por lo que su uso se restringe a casos de difícil diagnóstico.

¿Cómo estudiar a un paciente con anemia microcítica hipocrómica?

Hay que tener en cuenta que las causas más frecuentes de dicho tipo de anemia son, en primer lugar la ferropenia y, en segundo lugar, la anemia de enfermedad crónica. Se deberían solicitar pruebas de laboratorio, tales como sideremia, transferrina y ferritina.

Recomenda

- La disminución de hierro sérico no es suficiente para diagnosticar una anemia ferropénica o de enfermedad crónica, pues son datos comunes a ambos procesos.

Una transferrina elevada y una ferritina disminuida sugieren ferropenia. Una transferrina no aumentada y una ferritina sérica incrementada sugieren anemia de enfermedad crónica (Tabla 3.2) ▶ MIR 15-16, 91.

En último caso, el estudio de la médula ósea serviría para distinguir ambos procesos (hierro de depósito incrementado en la anemia de enfermedad crónica y disminuido en la ferropenia).

	FERROPENIA	ENFERMEDAD CRÓNICA
VCM	↓	N o ↓
Sideremia	↓	↓
Concentración transferrina	↑	N o ↓
Saturación	↓	↓ (puede ser N)
Ferritina sérica	↓	N o ↑

Tabla 3.2. Ferropenia y enfermedad de trastornos crónicos.

Recomenda

- ↓ Sideremia y saturación de transferrina (igual que ferropenia).
- ↓ Concentración de transferrina (a diferencia de ferropenia).
- ↑ Ferritina sérica (a diferencia de ferropenia).

■ Tratamiento

El tratamiento debe ser el de la enfermedad asociada (procesos inflamatorios, infecciones crónicas, procesos tumorales). Ocasionalmente, se han empleado hierro intravenoso y promotores de eritropoyesis.

En la **Tabla 3.3** se recoge un esquema resumen de la anemia ferropénica y de la anemia de enfermedad crónica.



	CLASIFICACIÓN	PATOGENIA	CLÍNICA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Anemia ferropénica	Microcítica Hipocroma	- Disminución de aporte de hierro y de su absorción - Pérdidas de hierro (hemorragias) - Aumento de las necesidades de hierro (crecimiento, embarazo)	- Síndrome anémico (mareos, cefalea, astenia...) - Efectos derivados de la ferropenia	- Hemograma completo (sideremia, transferrina, ferritina sérica) - Frotis de sangre periférica - Diagnóstico etiológico - Estudio de médula ósea	- Aumento de la ingesta de hierro en la dieta - Administración de hierro v.o. o i.v.
Anemia de enfermedad crónica	Suele ser: - Normocítica - Normocrómica	- Disminución de la utilización del hierro de los macrófagos de depósito y reducción de los precursores de eritroides - Hepcidina aumentada	- Infecciones crónicas - Inflamación crónica - Neoplasias	- Hemograma completo (sideremia, transferrina y ferritina) - Recuento de reticulocitos - Estudio de la médula ósea	- Tratar el trastorno que la provoca - Eritropoyetina en casos seleccionados - Transfusión

Tabla 3.3. Anemia ferropénica y de enfermedad crónica.

Casos clínicos

Mujer de 40 años que refiere astenia progresiva de meses de evolución, acompañada ocasionalmente de mareos y palpitaciones. En la exploración física, presenta palidez como único hallazgo patológico. En el hemograma aparece hemoglobina de 7 g/dL. La sideremia es de 20 µg/dL, concentración de transferrina 480 µg/dL, saturación de transferrina 6%. ¿Cuál es el diagnóstico?

- 1) Anemia sideroblástica.
- 2) Talasemia intermedia.
- 3) Anemia ferropénica.
- 4) Anemia de enfermedad crónica.

RC: 3

Mujer de 28 años, diagnosticada de artritis reumatoide, consulta por los siguientes hallazgos analíticos: hemoglobina 8,5 g/dL, VCM 85 fL, bilirrubina ormal, hierro sérico 10 µg/dL, capacidad de fijación total de hierro 200 µg/dL, índice de saturación de transferrina 15% y ferritina 150 µg/dL. ¿Qué tipo de anemia pensaría que tiene la paciente?

- 1) Anemia ferropénica.
- 2) Anemia inflamatoria (de proceso crónico).
- 3) Anemia hemolítica autoinmunitaria.
- 4) Rasgo talasémico.

RC: 2



04

Anemias megaloblásticas

Orientación MIR

Se debe conocer especialmente bien este tipo de anemias, sobre todo por déficit de B_{12} , que puede preguntarse en relación con otras asignaturas (por ejemplo, por sus manifestaciones neurológicas).

Preguntas MIR

- MIR 22-23, 149
- MIR 17-18, 106
- MIR 16-17, 16
- MIR 14-15, 212
- MIR 12-13, 92

Conceptos clave

- La causa más frecuente de macrocitosis, sin anemia asociada, es el alcoholismo.
- El déficit de ácido fólico es más frecuente que el de vitamina B_{12} .
- Una gastrectomía dificulta la absorción de B_{12} , por la falta de factor intrínseco, pero también la de hierro, por la ausencia de ácido clorhídrico.
- Las anemias megaloblásticas son hiporregenerativas (descenso de los reticulocitos).
- Hemograma: aumento del VCM. Pueden coexistir otras citopenias.
- Tanto el déficit de B_{12} como el de ácido fólico aumentan la homocisteína en plasma; en cambio, solo el déficit de B_{12} aumenta el ácido metilmalónico.
- Al tratar una anemia por déficit de B_{12} , es aconsejable añadir ácido fólico al tratamiento.
- Ante una anemia con sospecha de megaloblástica pero con reticulocitos incrementados, hay que descartar que se haya iniciado tratamiento.

4.1. Concepto y caracteres generales

Las anemias megaloblásticas, causadas por **deficiencia de folato o vitamina B₁₂**, tienen en común una alteración en la síntesis del ADN, ya que tanto el folato como la vitamina B₁₂ participan en una reacción necesaria para la síntesis de ADN: la formación de timidilato a partir de uridilato (Figura 4.1).

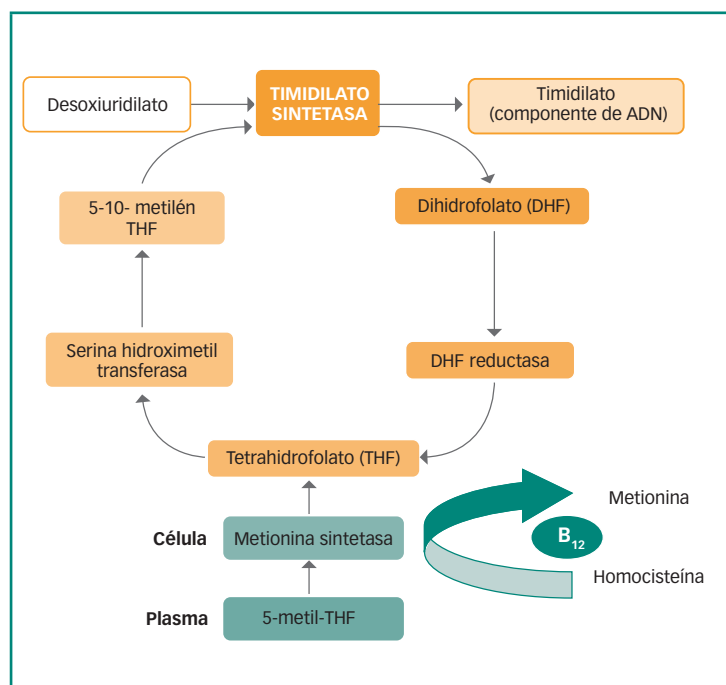


Figura 4.1. Metabolismo de la cobalamina y del ácido fólico.

Como se deduce de la figura, tanto la deficiencia de folato como la de cobalamina ocasionan aumento de homocisteína. Por otra parte, la cobalamina es coenzima también de la metilmalonil-CoA mutasa, implicada en la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, por lo que su carencia, además, incrementa el metilmalónico, sustrato de la reacción.

■ Etiopatogenia

A causa de la disminución de velocidad de síntesis de ADN, se produce una **multiplicación celular lenta**, persistiendo un desarrollo citoplasmático normal, y esta alteración provoca los cambios morfológicos característicos de las anemias megaloblásticas, consistentes en un gran tamaño de los precursores de las células sanguíneas en la médula ósea y en la sangre periférica.

Los progenitores eritroides megaloblásticos tienden a destruirse en la médula ósea. De ahí que la celularidad medular esté aumentada pero la producción de eritrocitos se encuentre disminuida; este trastorno se denomina **eritropoyesis ineficaz**. Como el trastorno afecta también a otras series hematológicas, es frecuente la pancitopenia.

Hay que tener en cuenta que, además de la anemia megaloblástica, otros trastornos, como los síndromes mielodisplásicos, la aplasia o el hipotiroidismo, pueden ocasionar anemia macrocítica.

■ Hallazgos

En las anemias megaloblásticas podemos encontrar hallazgos en sangre periférica y médula ósea.

Sangre periférica

En la extensión de sangre periférica se visualizan **hematíes de gran tamaño** (macroovalocitos, con un aumento del VCM y también de la HCM) y neutrófilos hipersegmentados (Figura 4.2).

Los reticulocitos no se encuentran aumentados en el momento del diagnóstico, pero sí tras realizar el tratamiento en la fase de recuperación. En la bioquímica sérica, se observa elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) sérica y ligera elevación de bilirrubina indirecta, al igual que en las hemólisis, como consecuencia de la destrucción de las células hematopoyéticas en la médula ósea (eritropoyesis ineficaz).

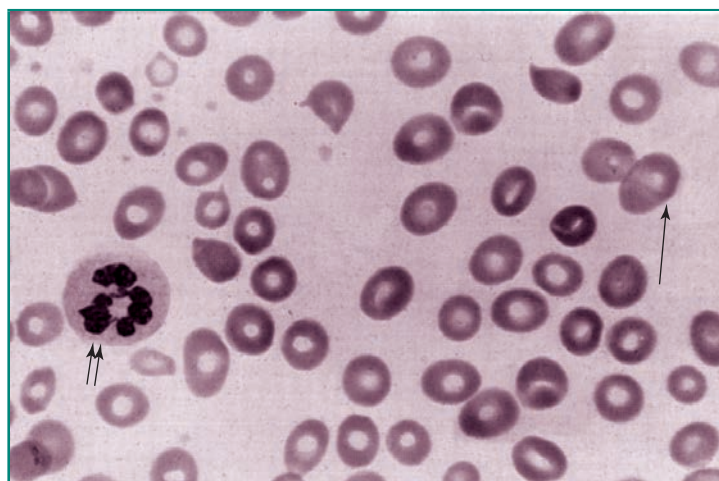


Figura 4.2. Anemia megaloblástica: macroovalocitos (flecha simple) y neutrófilos hipersegmentados (dos flechas).

Médula ósea

Además de un crecimiento en el tamaño de los precursores hematopoyéticos (maduración megaloblástica), se produce un aumento de la población hematopoyética, a consecuencia del retardo en la división celular.

4.2. Anemia por deficiencia de vitamina B₁₂

■ Metabolismo de la vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂, también denominada **cobalamina** por presentar cobalto en su molécula, aparece en alimentos de origen animal. Los almacenes de vitamina B₁₂ se sitúan fundamentalmente en el hígado y su nivel es tan elevado que la deficiencia tarda años en producirse.

Mediante la acción del ácido clorhídrico y la pepsina, se produce una liberación de la cobalamina de las proteínas alimenticias que se une a la haptocorrina, de la que se separa por el jugo pancreático.



A continuación, la vitamina B₁₂ se une al factor intrínseco (elaborado por las células parietales gástricas), que transporta la vitamina B₁₂ a lo largo de todo el intestino delgado hasta el íleon terminal, donde, a partir de receptores específicos (receptores cubilina), se produce la absorción de la vitamina B₁₂ hacia el plasma ► **MIR 14-15, 212**.

En la sangre, el 80% de la vitamina B₁₂ está unida a la haptocorrina (transcobalamina I) y el 20% a transcobalamina II, que aporta la vitamina a las células.

■ Etiología

La anemia megaloblástica se caracteriza por:

- **Disminución de la ingesta.** Dietas vegetarianas estrictas.
- **Disminución de la absorción:**
 - **Deficiencia de factor intrínseco:** gastrectomía, cirugía bariátrica, anemia perniciosa (causa más frecuente de malabsorción de vitamina B₁₂ de la que se hablará posteriormente).
 - **Alteración intestinal**, sobre todo del íleon terminal: esprúe tropical, enfermedad celíaca, enteritis regional, resección intestinal, neoplasias y procesos granulomatosos, enfermedad de Whipple (infección por *Tropheryma whipplei*).
 - **Bacterias y parásitos** que consumen cobalamina (síndrome del "asa ciega": sobrecrecimiento bacteriano, infestación por *Diphyllobothrium latum* [cestodo que se encuentra en el pescado]).
 - **Deficiencia de receptores ileales** para factor intrínseco (síndrome de Imerslund-Gräsbeck).
 - **Insuficiencia pancreática exocrina.** Déficit o inactivación de proteasas pancreáticas.
 - **Fármacos** (biguanidas, anti-H2, colchicina, neomicina, ácido p-aminosalicílico, anticonceptivos, alcohol, colestiramina, isoniácida, inhibidores de la bomba de protones [IBP]).
- **Alteración en la utilización.** Inactivación de la vitamina B₁₂ de almacén mediante el óxido nítrico de la anestesia.

■ Clínica

Además de las citadas alteraciones hematológicas, que afectan no solo a la serie roja, sino también al resto de las series hematopoyéticas, se objetivan los siguientes **trastornos**:

- **Alteraciones digestivas** (glositis atrófica de Hunter y malabsorción por afectación de la mucosa intestinal).
- **Alteraciones neurológicas** motivadas por alteración en la mielinización, ya que la vitamina B₁₂ participa en la formación de una sustancia imprescindible para la formación de mielina (la S-adenosilmetionina). Las alteraciones neurológicas más frecuentes son las polineuropatías.

La alteración más característica es la degeneración combinada subaguda medular (mielosis funicular) ► **MIR 22-23, 149**, en donde se producen alteraciones en los cordones laterales y posteriores de la médula espinal, manifestadas por alteración de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva ► **MIR 16-17, 16**.

En fases avanzadas, puede ocasionar **demencia** (descartar siempre la deficiencia de cobalamina en personas con demencia, ya que, tratadas precozmente, pueden mejorar, al igual que en la demencia provocada por hipotiroidismo).

Cuando hay deficiencia de cobalamina, la médula ósea y el sistema nervioso compiten entre sí para aprovechar la escasa vitamina. Por ello, característicamente, las alteraciones neurológicas no siempre se presentan con alteraciones hematológicas, e incluso los trastornos neurológicos más graves se suelen ver en pacientes con anemias poco importantes.

■ Diagnóstico

La manera más sencilla para el **diagnóstico** (Tabla 4.1) consiste en determinar la **concentración sérica de vitamina B₁₂** (aunque no siempre está disminuida).

Es posible observar también un incremento en la eliminación urinaria de ácido metilmalónico (que no se objetiva en la deficiencia de folato), al igual que un incremento de los niveles séricos de homocisteína y ácido metilmalónico.

ÁCIDO METILMALÓNICO (RN: 70-270 NMOL/L)	HOMOCISTEÍNA TOTAL (RN: 5-14 μMOL/L)	DIAGNÓSTICO
Incrementado	Incrementada	Se confirma el déficit de B ₁₂ , y el de ácido fólico es aún posible
Normal	Incrementada	Probable déficit de ácido fólico < 5% puede tener déficit de B ₁₂
Normal	Normal	Se excluye el déficit de B ₁₂

Tabla 4.1. Test de metabolitos.

■ Tratamiento

Lo primero es el **tratamiento de la causa subyacente**.

- Administración de **vitamina B₁₂** (intramuscular u oral a dosis altas). Se produce una respuesta reticulocitaria rápida al cuarto o quinto día con normalización de los parámetros en 1-1,5 meses. Es aconsejable la administración de ácido fólico, ya que la deficiencia de cobalamina ocasiona, a su vez, un déficit intracelular de folato.
- Se debe recordar que en caso de que exista déficit de B₁₂, la **administración única de ácido fólico** puede desembocar en empeoramiento de la clínica neurológica del paciente.

4.3. Anemia perniciosa

La **anemia perniciosa** (o enfermedad de Addison-Biermer) es la causa más frecuente de **malabsorción de vitamina B₁₂**.

El defecto fundamental es una atrofia crónica de la mucosa gástrica oxíntica (células parietales), de origen autoinmunitario que conduce a una ausencia de secreción de factor intrínseco (FI) y ácido clorhídrico.

Puesto que la cobalamina solo se absorbe unida al FI en el íleon, se produce una malabsorción de vitamina B₁₂ que da lugar al **déficit de B₁₂**.

Distribución

Suele aparecer **en mayores de 60 años**, aunque existe una variante entre los 10-20 años (anemia perniciosa juvenil). Se observa en poblaciones afroamericanas y poblaciones del norte de Europa. Presenta agrupación familiar.

Etiopatogenia

Se trata de una **destrucción autoinmunitaria de las células parietales gástricas**, objetivándose en el suero del 90% de los pacientes anticuerpos IgG contra células parietales y Ac contra el FI (más específicos) en un 60%. Por ello, se asocia a otros trastornos autoinmunitarios, sobre todo, tiroideos.

La anemia perniciosa es un **proceso premaligno**, por lo que es necesario el seguimiento del paciente para el diagnóstico precoz de cáncer gástrico.

Clínica

Su clínica es superponible a la descrita en la del déficit de B₁₂. La anemia tiene un comienzo insidioso que **empeora lentamente**. Como consecuencia de la **aclorhidria**, puede producirse una disminución de la absorción del hierro de los alimentos ► MIR 17-18, 106.

Diagnóstico

Es el mismo diagnóstico que para la deficiencia de cobalamina (descrito en el subapartado anterior):

- **Determinación de anticuerpos anticélula parietal gástrica y anti-factor intrínseco**. Estas pruebas han sustituido al test de Schilling.

Tratamiento

Para su tratamiento hay que administrar **vitamina B₁₂ parenteral u oral** a dosis altas, que debe mantenerse de por vida.

Estos pacientes están predispuestos a presentar pólipos gástricos con una incidencia de adenocarcinoma gástrico de casi el doble de un sujeto sano, por lo que es necesario el seguimiento endoscópico para un diagnóstico precoz.

4.4. Anemia por deficiencia de folato

La anemia por deficiencia de folato representa **la causa más frecuente de anemia megaloblástica**.

Metabolismo del folato

El **ácido fólico**, también denominado pteroilmonoglutámico, es una forma inactiva **que precisa activarse** por la acción de las folato reductasas del organismo, para transformarse en la forma activa, también denominada ácido tetrahidrofólico o ácido folínico.

El ácido fólico aparece no solo en productos cárnicos, sino también en verduras, legumbres, levaduras y frutos secos. Se absorbe especialmente en el yeyuno y se almacena en el hígado (las reservas de folato hepáticas son útiles solamente para 3-4 meses, a diferencia de las de vitamina B₁₂, que pueden tardar hasta 3-6 años en agotarse).

Recomenda

- La vitamina B₁₂ se absorbe en el íleon.

Etiología

Se caracteriza por:

- **Disminución de aporte**: desnutrición, etilismo.
- **Disminución de absorción**: enteropatías y fármacos (ácido acetilsalicílico [AAS], anovulatorios, fenitoína, fenobarbital, quinina y derivados, artemeter, sulfadoxina-pirimetamina).
- **Aumento de consumo**: embarazo, infancia, hematopoyesis hiperactiva, hipertiroidismo.
- **Activación bloqueada de folatos**: antagonistas inhibidores de la folato reductasa (metotrexato, trimetoprim, triamtereno, pirimetamina).
- **Incremento de pérdidas**: enteropatía pierde-proteínas, hemodiálisis.

Clínica

La misma clínica que la deficiencia de cobalamina, **sin trastornos neurológicos**, puesto que el ácido fólico no es necesario para la síntesis de mielina ► MIR 12-13, 92.

Diagnóstico

Se diagnostica al observar:

- **Disminución de folato sérico** (< 4 ng/mL).
- **Disminución de folato intraeritrocitario** (< 100 ng/mL).

Las concentraciones séricas de folato pueden reflejar alteraciones recientes en el aporte; sin embargo, la concentración de folato en los eritrocitos no está sometida a esas fluctuaciones y es un índice más fidedigno de los depósitos de folato que el folato sérico.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la **administración de ácido fólico por vía oral**. Si se trata de una anemia por alteración en las folato reductasas, debe administrarse ácido folínico (que es la forma activa) por vía oral o parenteral (1 mg/24 h).

Se aconseja administrar ácido fólico a los pacientes con procesos hemolíticos crónicos, ya que el incremento de la hematopoyesis provoca hiperconsumo de ácido fólico y puede ocasionarse deficiencia (crisis megaloblástica).



4.5. Cómo estudiar a un paciente con anemia macrocítica

En primer lugar, para estudiar a un paciente con anemia macrocítica (**Figura 4.3**) hay que considerar que, además de la anemia megaloblástica, otros trastornos, como los síndromes mielodisplásicos, la aplasia o el hipotiroidismo, pueden ser la causa.

Es esencial el estudio de la extensión de sangre periférica, en busca de hallazgos sugestivos de anemia megaloblástica, como la hipersegmentación de los neutrófilos o los macroovalocitos. Deben solicitarse niveles séricos de vitamina B₁₂, ácido fólico, ácido metilmalónico y homocisteína.

En última instancia, si no existe respuesta en 10 días tras iniciar tratamiento adecuado, se puede realizar un aspirado de médula ósea con el fin de obtener el diagnóstico definitivo.

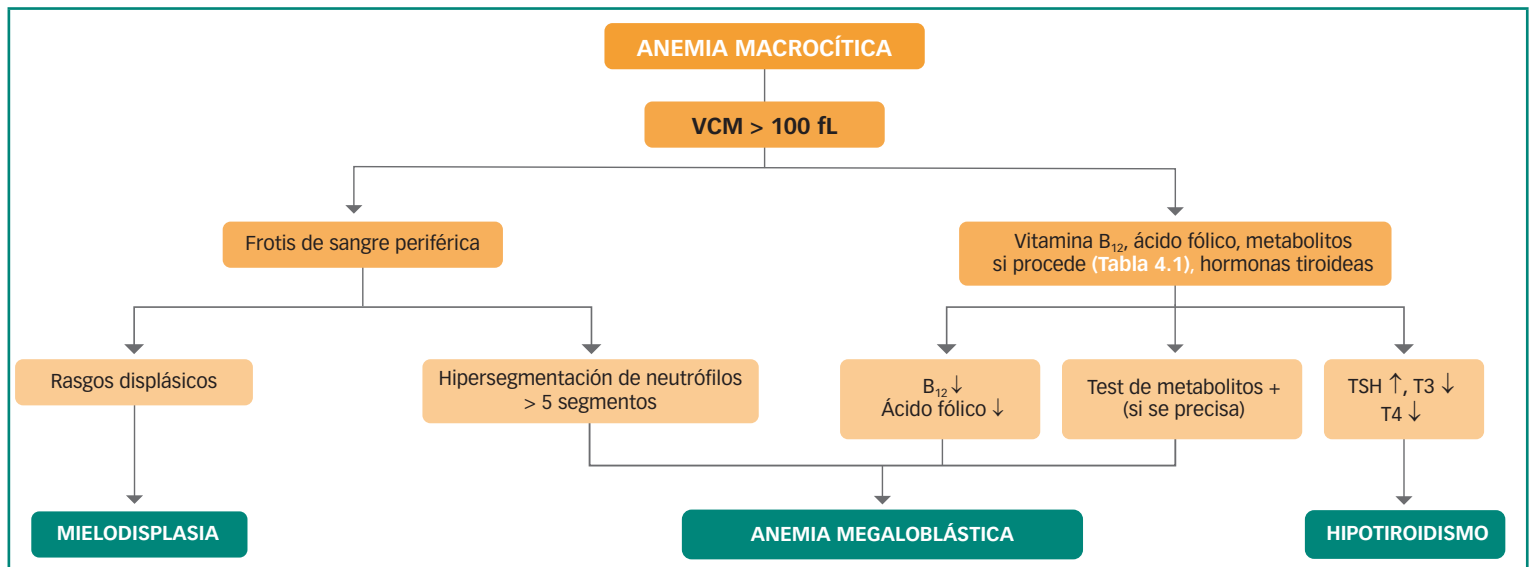


Figura 4.3. Procedimiento general para el estudio de la anemia macrocítica.

Casos clínicos

Niño de 4 años, con antecedentes de leucemia aguda linfoblástica B hace un año. En su última revisión, estaba en remisión completa y sigue tratamiento de mantenimiento con metotrexato y mercaptopurina. Actualmente, presenta intensa astenia y palidez cutaneomucosa. En la bioquímica, destaca LDH 2.730 UI/L y bilirrubina 1,7 mg/dL. En el hemograma, muestra $2,9 \times 10^9$ leucocitos/L con recuento diferencial normal, hemoglobina 7,5 g/dL, hematocrito 22%, VCM 135 fL y 100×10^9 plaquetas/L. El recuento de reticulocitos es 1% y en el frotis de sangre periférica se observan abundantes neutrófilos hipersegmentados. ¿Cuál sería su juicio diagnóstico más probable y su actitud terapéutica inicial?

- 1) Recaída leucémica - alotrasplante de progenitores hematopoyéticos.
- 2) Anemia megaloblástica por déficit de folato - ácido fólico oral.
- 3) Anemia megaloblástica por déficit de cobalamina - vitamina B₁₂.
- 4) Síndrome mielodisplásico secundario a quimioterapia - alotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

RC: 2



05

Anemias hemolíticas

Orientación MIR

El grupo de anemias más preguntado es el de las hemolíticas. Es conveniente estudiar muy bien las preguntas de años anteriores y comprender el porqué de cada respuesta. Es muy importante conocer las características bioquímicas de estas anemias.

Preguntas MIR

- MIR 22-23, 10
- MIR 20-21, 172; MIR 20-21, 173
- MIR 18-19, 96
- MIR 17-18, 10
- MIR 16-17, 17; MIR 16-17, 229
- MIR 14-15, 77; MIR 14-15, 78
- MIR 12-13, 93

Conceptos clave

- ⊙ La hemólisis acorta la vida media del hematíe. La respuesta medular es un aumento de la producción de estas células (anemias regenerativas, con aumento de los reticulocitos).
- ⊙ Las anemias hemolíticas suelen ser normocíticas, con aumento de la LDH y de la bilirrubina indirecta.
- ⊙ La hemólisis intravascular grave produce hemoglobinuria y hemosiderinuria.
- ⊙ En nuestro medio, es mucho más frecuente la β -talasemia que la α .
- ⊙ Los anticuerpos fríos suelen ser IgM; los calientes, IgG.
- ⊙ La hemoglobinuria paroxística nocturna produce hemólisis, pancitopenia y trombosis. Se diagnostica con citometría de flujo (déficit de CD55 y CD59).

5.1. Concepto

Se denomina **hemólisis** a la **destrucción patológica de hematíes**. Si la destrucción de hematíes es superior a la velocidad de regeneración medular, sobreviene la anemia.

■ Clasificación

Según la **causa** de la **anemia hemolítica** corresponda a un defecto propio del hematíe o a una acción externa al mismo, las anemias se clasifican en anemias hemolíticas de causa **intracorpúscular** o **extracorpúscular**. Las hemólisis hereditarias son intracorpúsculares y las adquiridas, extracorpúsculares, excepto la hemoglobinuria paroxística nocturna.

En virtud del **lugar** donde ocurre fundamentalmente la hemólisis, se denomina hemólisis **intravascular** a aquella donde la destrucción de hematíes ocurre sobre todo en el **aparato circulatorio** y hemólisis **extravascular** a la que tiene lugar predominantemente en el **bazo**.

Recuerda

- Anemia hemolítica hereditaria: intracorpúscular.
- Anemia hemolítica adquirida: extracorpúscular.

Características del síndrome hemolítico

Como consecuencia de la **destrucción de hematíes**, se origina un **incremento de LDH sérica y de bilirrubina indirecta** en el suero. A causa del componente hemolítico, la liberación de hemoglobina al plasma provoca su unión a la haptoglobina y una disminución de la haptoglobina libre. El pigmento hemo de la hemoglobina puede unirse también a otra proteína transportadora denominada hemopexina.

Si la hemólisis **intravascular** es **grave**, se produce un agotamiento de la haptoglobina libre, con lo que queda hemoglobina libre en el plasma, que al llegar al glomérulo renal puede filtrarse en el mismo y aparecer en la orina.

Por tal motivo, la presencia de hemoglobinuria o hemosiderinuria implica una **hemólisis de predominio intravascular** y, además, de características graves. Lo que no se encuentra en la orina es bilirrubina indirecta, ya que esta no puede filtrarse en el riñón. Como compensación a la destrucción de hematíes, se produce una respuesta medular, que se traduce en un incremento de la cantidad de reticulocitos y policromatófilos en sangre periférica.

Desde el punto de vista clínico, las anemias hemolíticas se suelen caracterizar por la **tríada anemia, ictericia y, frecuentemente, esplenomegalia**.

5.2. Anemias hemolíticas congénitas

Se reconocen tres tipos de anemias hemolíticas congénitas:

- **Defectos de membrana del hematíe.**
- **Enzimopatías o trastornos del metabolismo del hematíe.**
- **Defectos de la hemoglobina.**

■ Defectos de membrana del hematíe

La membrana del hematíe presenta una **capa de lípidos externa** que tiene como finalidad el aislamiento del hematíe e impedir la permeabilidad excesiva al agua. Por dentro de la capa lipídica se encuentra un citoesqueleto de proteínas, cuya función es mantener los lípidos en la membrana del hematíe y facilitar la adaptación de la morfología del hematíe en las diferentes zonas de la microcirculación (**Figura 5.1**).

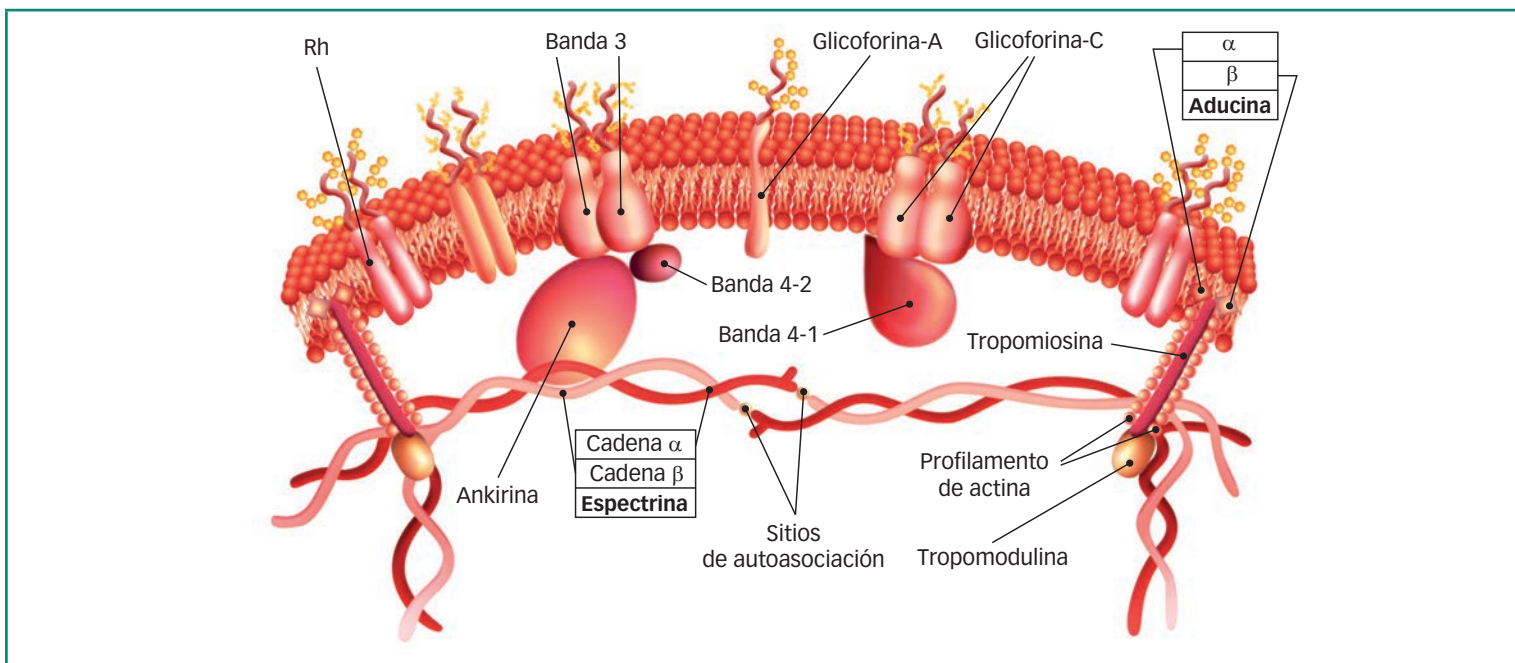


Figura 5.1. Esquema de la membrana del hematíe.



Esferocitosis hereditaria o enfermedad de Minkowski-Chauffard

La esferocitosis hereditaria o enfermedad de Minkowski-Chauffard **MIR 20-21, 172; MIR 18-19, 96; MIR 12-13, 93** es la **anemia hemolítica congénita más frecuente en personas de ascendencia europea**, de transmisión autosómica dominante, habitualmente.

● Etiopatogenia

Se trata de un trastorno en las proteínas de membrana (ankirina en el 50% de los pacientes, banda 3 en el 25% y espectrina en el 25% restante) que ocasiona un anclaje defectuoso de los fosfolípidos.

Al no encontrarse bien anclada la bicapa lipídica, se pierden fosfolípidos de membrana y se produce un aumento de la permeabilidad de la membrana al sodio y al agua. Esto ocasiona una deformación del hematíe que adquiere una forma hiperesférica. Estos esferocitos son células que carecen de capacidad de adaptación a la microcirculación, con lo que, al llegar a los sinusoides esplénicos, no pueden atravesarlos, quedan atrapados y son destruidos (Figura 5.2).

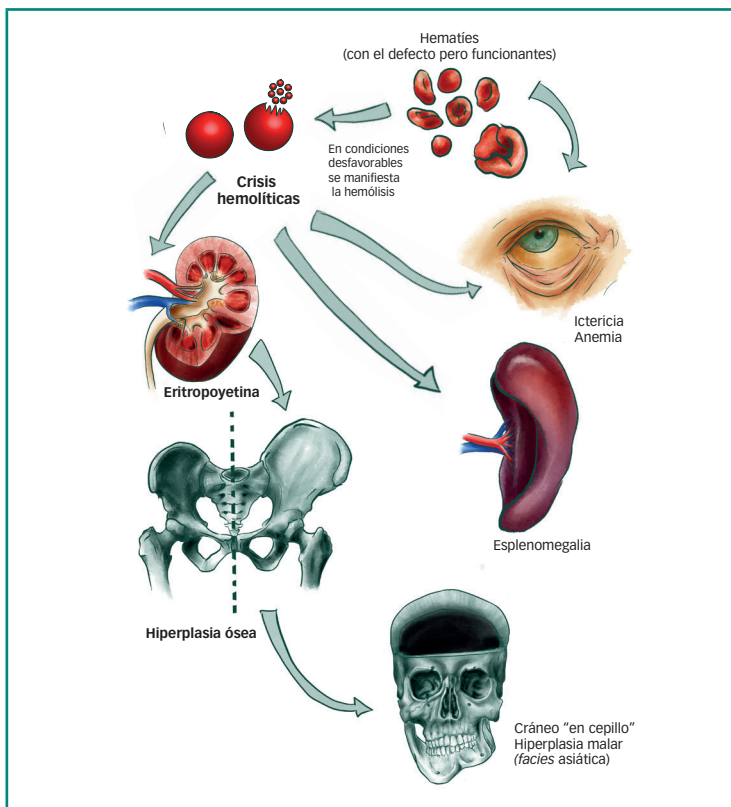


Figura 5.2. Patogenia de la esferocitosis.

● Clínica

La enfermedad cursa con manifestaciones variables, desde formas asintomáticas hasta otras con grave anemia hemolítica congénita. Como en gran parte de las anemias hemolíticas, suele haber ictericia y esplenomegalia. En situaciones especiales, se puede causar un agravamiento de la hemólisis, las **crisis hemolíticas**, generalmente desencadenadas por procesos infecciosos, que provocan una estimulación del sistema mononuclear fagocítico.

Los pacientes con procesos hemolíticos crónicos pueden tener también un agravamiento de la anemia como consecuencia de crisis aplásicas, producidas por infección por el parvovirus B-19, y también **crisis megaloblásticas**, que consisten en una carencia de ácido fólico por consumo como consecuencia de la regeneración medular.

Otras complicaciones de la esferocitosis hereditaria son la **colecistitis** (cualquier paciente con litiasis biliar y edad joven debe sugerir hemólisis crónica), mielopatía espinal similar a la esclerosis múltiple, miocardiopatía y úlceras maleolares.

● Diagnóstico

Además de las características generales citadas en las generalidades de anemias hemolíticas (elevación de LDH sérica y bilirrubina indirecta, incremento de reticulocitos y policromatófilos en sangre periférica), en esta anemia se objetivan **esferocitos** (Figura 5.3). Los esferocitos no son patognomónicos de esta enfermedad, ya que también pueden objetivarse en las anemias inmunohemolíticas.

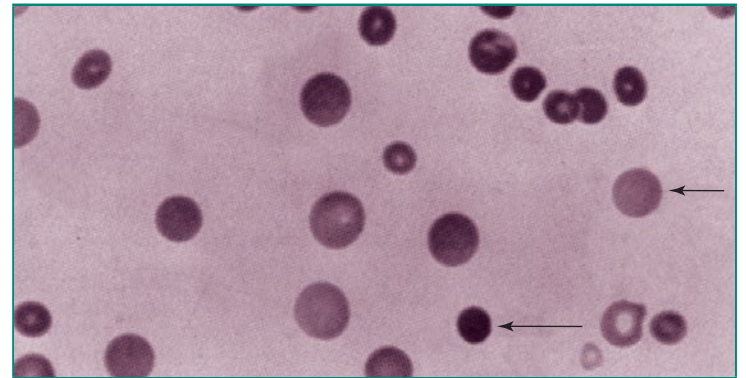


Figura 5.3. Microesferocitosis.

Sí es característico de esta enfermedad que los esferocitos presenten un **aumento de la CHCM**, puesto que la pérdida de membrana del hematíe ocasiona una disminución de su superficie y, dado que no existe trastorno en la formación de hemoglobina, la concentración de hemoglobina de cada hematíe se encuentra incrementada (esta es una anemia donde característicamente, a pesar de que puede haber microcitosis eritrocitaria, la CHCM se encuentra incrementada). El VCM del hematíe es normal o disminuido (microesferocitos).

Un estudio diagnóstico clásico es la **prueba de hemólisis osmótica**, que consiste en colocar los hemátios del paciente en un medio hipoosmolar y observar cómo se produce la hemólisis por la alteración de la permeabilidad citada de la membrana del hematíe. Esta hemólisis osmótica se previene con la administración de glucosa al medio, a diferencia de las hemólisis mediadas por enzimopatías o trastornos del metabolismo del hematíe.

● Tratamiento

En casos en los que exista hemólisis significativa o anemia importante se debe realizar **esplenectomía**, que se aconseja retrasar hasta los 5-6 años, y siempre con previa vacunación antineumocócica, antimeningocócica y contra *H. influenzae*. La esplenectomía no cura la enfermedad, pero sí disminuye la hemólisis y puede hacer desaparecer la anemia **MIR 14-15, 77**.

Además, como en todas las anemias hemolíticas, es preciso **administrar ácido fólico** para prevenir las crisis megaloblásticas.

Recomenda

- En los pacientes con anemias hemolíticas, es frecuente el déficit por agotamiento de ácido fólico, por lo que se recomienda aportarlo de manera crónica.

Eliptocitosis hereditaria

La eliptocitosis hereditaria es un trastorno **autosómico dominante**, más frecuente como rasgo que la esferocitosis hereditaria en algunas zonas del mundo, si bien habitualmente **no** produce **manifestaciones clínicas**.

Consiste en un defecto de la **espectrina**, que ocasiona una forma elíptica anormal del hematíe, pero no se acompaña de fragilidad osmótica.

Xerocitosis

La xerocitosis consiste en una forma de hemólisis en donde existe una **deshidratación del hematíe** como consecuencia de la pérdida de potasio y agua. La hemólisis suele ocurrir como consecuencia de traumatismos repetidos (como, por ejemplo, la natación).

Enzimopatías o trastornos del metabolismo del hematíe

Es conveniente revisar el **metabolismo del hematíe** (véase el subapartado correspondiente del tema 1 de este manual).

Trastornos de la vía hexosa-monofosfato

La **deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa** es la causa más frecuente de anemia hemolítica enzimática y se transmite mediante **herencia ligada al cromosoma X**.

Etiopatogenia

La utilidad fundamental del ciclo de las hexosas-monofosfato es la generación de NADPH, cuya finalidad es reducir el glutatión, que a su vez evita la oxidación de los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina.

La oxidación de los grupos sulfhidrilos genera metahemoglobina, que precipita en el interior del hematíe y ocasiona los denominados cuerpos de Heinz, que causan hemólisis intravascular y extravascular por lesión de la membrana del hematíe.

Clínica

Al igual que en la esferocitosis hereditaria, es muy variable, desde casos asintomáticos o con hemólisis compensada, hasta procesos hemolíticos neonatales graves.

En situaciones especiales, se puede provocar un incremento de la hemólisis (crisis hemolítica), generalmente secundario a infecciones.

Otros factores productores de crisis hemolíticas son situaciones de acidosis, fiebre, favismo (ingestión o inhalación del polen de habas, guisantes o alcachofas) o fármacos como primaquina, dapsona, glibenclamida, nitrofurantoína, ácido nalidíxico, sulfamidas, analgésicos o vitamina K.

Diagnóstico

Aparte de todas las alteraciones generales de los procesos hemolíticos, se debe realizar una dosificación enzimática en el hematíe, objetivándose deficiencia de la enzima.

Dicha dosificación no debe efectuarse en sangre muy rica en reticulocitos (durante las crisis hemolíticas), ya que los reticulocitos son hematíes que presentan mayor cantidad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Tratamiento

Evitar las conductas que predisponen a la crisis hemolítica y administrar ácido fólico. La esplenectomía no es curativa y está indicada en pacientes con hemólisis crónica. Rara vez está indicado transfundir hematíes.

Trastornos de la vía glucolítica o de Embden-Meyerhof

La **deficiencia de piruvato-quinasa** constituye la causa más frecuente de trastornos enzimáticos de la vía glucolítica (90% de los casos de hemólisis de dicho grupo). Su frecuencia es, aproximadamente, la décima parte de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y es un trastorno que se transmite de forma autosómica recesiva.

No tiene peculiaridades específicas.

Defectos de la hemoglobina

La hemoglobina normal está formada por **cuatro cadenas de globina y cuatro núcleos de hemo**. En el hematíe adulto, el 97% de la hemoglobina está constituida por la hemoglobina A, formada por dos cadenas α y dos cadenas β ($\alpha_2\beta_2$), un 2% está compuesta por la hemoglobina A2 ($\alpha_2\delta_2$) y un 1%, de hemoglobina fetal F ($\alpha_2\gamma_2$). Los genes de la cadena α se encuentran en el cromosoma 16 (dos por cromosoma), y los del resto, en el cromosoma 11 (uno por cromosoma).

Existen **tres tipos de trastornos de la hemoglobina**:

- Defecto cuantitativo de síntesis de cadenas de globina** (talasemias).
- Formación de cadenas de globina anormales** (hemoglobinopatías propiamente dichas).
- Defecto mixto**.

Defectos de la síntesis de globina o talasemias

La disminución de síntesis de cadenas β (β -talasemias) es más frecuente en el área mediterránea (y, por tanto, en nuestro medio), Oriente Próximo y África, mientras que la disminución de síntesis de cadenas α (α -talasemias) es más frecuente en Asia y el área mediterránea.



En las talasemias, el defecto hemolítico es provocado por el **exceso de cadena de globina** que se sintetiza con normalidad, que al no poder unirse a la cadena de globina que se sintetiza defectuosamente, precipita en el interior del hematíe y ocasiona su lesión y hemólisis, además de eritropoyesis ineficaz.

La herencia es **autosómica recesiva**. Se reconocen **dos tipos**.

● β-talasemias

Según la gravedad clínica y la forma genética, se reconocen:

- **Talasemia *major* (mayor), anemia de Cooley o talasemia homocigota (β⁰)**. La gran disminución de síntesis de cadena β ocasiona un descenso importante de síntesis de hemoglobina A1, con un consiguiente aumento de la formación de hemoglobina A2 y hemoglobina F. La anemia grave ocasiona un incremento de eritropoyetina, que a su vez da lugar a una enorme hiperplasia de médula ósea, que origina malformaciones óseas en el niño, tales como pseudoquistes en manos y pies, y deformidad de cráneo, como cráneo “en cepillo” (**Figura 5.4**), alteración de la neumatización de los senos y mala colocación dentaria. También aumenta la absorción intestinal de hierro por la eritropoyesis ineficaz, lo que genera hemosiderosis.

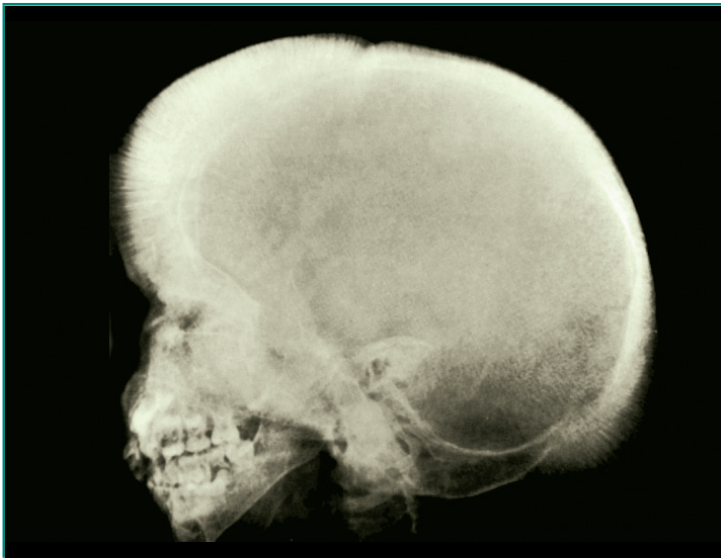


Figura 5.4. Talasemia: cráneo “en cepillo”.

Además de la anemia hemolítica, los pacientes presentan **organomegalias por hematopoyesis extramedular** (hepatoesplenomegalia). Como consecuencia de la hemosiderosis secundaria, se producen anomalías en el funcionamiento del hígado, las glándulas endocrinas y, sobre todo, del corazón, causante fundamental del mal pronóstico de la enfermedad y la mortalidad de los niños.

El **diagnóstico** debe sospecharse en un paciente con hemólisis congénita grave, microcitosis e hipocromía. Se confirma mediante **electroforesis de hemoglobina**, que objetiva descenso de hemoglobina A1 e incremento de hemoglobina A2 y hemoglobina F.

Otro detalle a tener en cuenta es que las alteraciones clínicas de las β-talasemias no aparecen en el recién nacido, sino a los 6-8 meses de vida.

Es entonces cuando la hemoglobina F debe ser suplida por la hemoglobina A1 del adulto, pero el déficit de cadenas β impide su sustitución.

El tratamiento de elección, siempre que sea posible, debe ser el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, ya que se trata de una enfermedad genética. En los casos en que no se pueda realizar un trasplante, la esplenectomía mejora la sintomatología de la enfermedad. Dada la gravedad de la anemia, se aconsejan las transfusiones sanguíneas. Las transfusiones evitan las malformaciones óseas, al disminuir el estímulo de la hiperplasia medular por la eritropoyetina. Deben administrarse con un quelante del hierro (como desferrioxamina o deferasirox) para evitar la sobrecarga de hierro. No existen fármacos que incrementen la formación de cadena β, si bien se ha observado que los hematíes en los que hay mayor cantidad de hemoglobina fetal presentan una vida media más prolongada y la anemia mejora.

Los fármacos que incrementan la síntesis de cadenas γ (y, por tanto, hemoglobina fetal) son butirato, 5-azacitidina e hidroxiurea.

- **Talasemia *minor* o rasgo talasémico (β⁺) (heterocigotos simples)**. Corresponden a la variante clínica más frecuente. Las personas que la padecen no presentan prácticamente anemia ni sintomatología. Debe sospecharse un rasgo talasémico en un paciente que presenta microcitosis importante con un número normal o ligeramente incrementado de hematíes (los índices corpusculares, sobre todo el VCM, son el mejor método de cribado en estos pacientes).

En el frotis sanguíneo, pueden aparecer células en diana y punteado basófilo eritrocitario. También se detecta en la electroforesis un aumento ligero de hemoglobina A2.

● α-talasemias

Son formas clínicas mucho más raras en nuestro medio. Su gravedad clínica también es variable, al igual que las β-talasemias, y va desde formas congénitas graves hasta rasgos asintomáticos. Según el número de deleciones genéticas:

- Portador silencioso o rasgo alfa+: (alfa alfa/alfa -).
- Rasgo talasémico alfa0: (alfa alfa/- -) o (alfa -/alfa -).
- Enfermedad de hemoglobina H (β₄): (alfa -/- -).
- Hemoglobina de Bart (γ₄) o hidropesía fetal: (- -/- -).

La disminución de síntesis de cadena α en formas graves produce una formación de tetrámeros de cadena γ (hemoglobina de Bart) y tetrámeros de cadena β (hemoglobina H). En el rasgo α, a diferencia del rasgo β, no hay incremento de hemoglobina A2 ni hemoglobina F (**Tabla 5.1**).

α-TALASEMIA	β-TALASEMIA
β ₄ (H) γ ₄ (Bart)	↓ A1 ↑ A2 y F

Tabla 5.1. Hemoglobina en las talasemias α y β.

■ Defectos estructurales de la hemoglobina o hemoglobinopatías

Los defectos estructurales de la hemoglobina o hemoglobinopatías son **trastornos genéticos** en los que, por mutación, se ocasiona una formación de cadenas anormales de globina, que tiene una función defectuosa de transporte de oxígeno y, habitualmente, precipitan en el interior del hematíe, lo que origina su destrucción.

Estos defectos son:

- **Hemoglobinopatía S, anemia de células falciformes o drepanocitosis.** Consiste en una sustitución en la cadena β de ácido glutámico en la posición 6 por una molécula de valina. La gravedad clínica es variable, desde formas asintomáticas (rasgo falciforme) hasta formas homocigotas graves (genotipos HbSS, HbSC, HbS/ β -talasemia).

Cuando la hemoglobina S pierde oxígeno, o bien el hematíe se deshidrata, se ocasiona una polimerización de la hemoglobina y una precipitación en el interior del hematíe, que adopta él mismo una morfología de hoz (célula falciforme). Estos hematíes colapsan la microcirculación sanguínea y ocasionan las denominadas **crisis vasooclusivas**, que provocan isquemia de órganos múltiples y, en situaciones prolongadas, infartos ▶ MIR 22-23, 10.

Además, la alteración de la deformabilidad del hematíe ocasiona su destrucción y, por tanto, su hemólisis intravascular. Los **infartos subclínicos** suelen ser más frecuentes, fundamentalmente en la médula renal, ya que por ser un medio hipertónico, se produce extracción de agua del hematíe e infartos en la papila. Estos microinfartos medulares renales se reconocen mediante la aparición de **isostenuria**.

Otros órganos en los que con frecuencia aparecen infartos son huesos, cerebro, pulmón, riñón, piel (úlceras maleolares) ▶ MIR 16-17, 17 y el propio bazo que, como consecuencia de los infartos de repetición, va perdiendo su función y ocasiona un hipoesplenismo, también denominado "autoesplenectomía", que favorece las infecciones por gérmenes encapsulados. De hecho, la sepsis neumocócica ha sido la causa más frecuente de mortalidad en estos niños.

Los infartos óseos (Figura 5.5) pueden sobreinfectarse, y es típica la infección por *Salmonella*. También forma parte de la clínica de los pacientes la insuficiencia respiratoria aguda (síndrome torácico agudo).

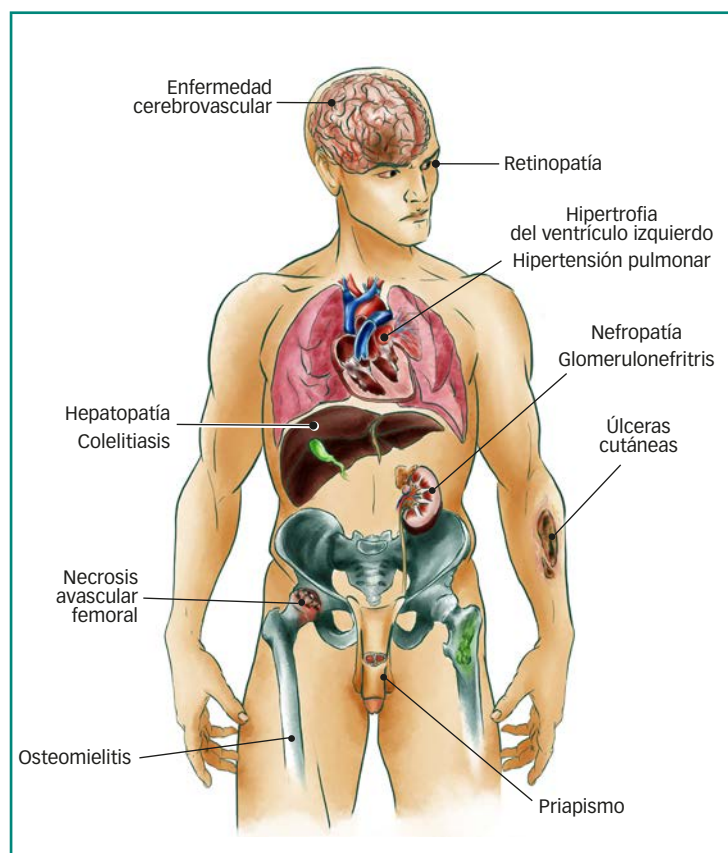


Figura 5.5. Afectación sistémica de la drepanocitosis.

El **diagnóstico** se basa en la sospecha clínica, y se confirma por la electroforesis de hemoglobinas.

En el **tratamiento**, durante las crisis vasooclusivas, es fundamental la analgesia (incluidos opiáceos si es preciso) e hidratación (los hematíes, al perder agua, facilitan la falciformación).

Debe hacerse vacunación contra gérmenes encapsulados y, a diferencia de otras formas de hemólisis congénitas, la esplenectomía tiene escasa utilidad en la mayoría de los pacientes (de hecho, hay hipofunción esplénica). Se ha observado que el incremento de la cantidad de hemoglobina fetal en los hematíes impide la polimerización de hemoglobina S. En este sentido, hidroxiurea y el uso de transfusiones periódicas originan una disminución de la hemólisis y de las crisis vasooclusivas.

El trasplante de precursores hematopoyéticos se realiza en algunos casos graves a edades precoces.

- **Otras hemoglobinopatías.** Hay multitud de procesos donde, por mutación de aminoácidos de las cadenas de globina, se produce una hemoglobina inestable que precipita en el interior del hematíe y, ocasiona los cuerpos de Heinz, que causan hemólisis que suele empeorar con fármacos oxidantes.

Hay un subgrupo de hemoglobinopatías que consisten en hemoglobinas con un exceso de afinidad por el oxígeno, lo que provoca una disminución de la cesión de oxígeno a los tejidos con la consiguiente hipoxia tisular crónica, que da lugar a un incremento de eritropoyetina y esto, a su vez, una poliglobulia secundaria.

Curiosamente, estas hemoglobinopatías no se caracterizan por anemia, sino por poliglobulia (véase el subapartado del tema 9. Eritrocitosis absolutas).

En la Tabla 5.2 se presenta un esquema de todos los tipos de anemias hemolíticas congénitas que se han visto.

5.3. Anemias hemolíticas adquiridas

■ Hiperesplenismo

Las anemias hemolíticas adquiridas **se suelen asociar a otras citopenias**, como consecuencia de la destrucción de células hematológicas en el bazo o secuestro esplénico.

■ Hemólisis química

Arsénico, cobre (también en la enfermedad de Wilson), anfotericina B, venenos de arañas, serpientes y toxina de clostridios producen lesión directa de membrana del hematíe con la consiguiente hemólisis.

■ Alteraciones metabólicas

Las alteraciones metabólicas son **hiperlipoproteinemias** y **hepatopatías**, que alteran los lípidos plasmáticos. Por alteración de las lipoproteínas plasmáticas, se origina un aumento de depósito de lípidos en la membrana del hematíe, que ocasiona alteraciones en la deformabilidad del mismo y hemólisis. Una de estas variantes es el síndrome de Zieve, que aparece en pacientes con hepatopatías alcohólicas.



DEFECTOS DE LA MEMBRANA		
Patología	Aspectos esenciales	Tratamiento
Esferocitosis hereditaria	Alteración de ankirina y otras ↓ VCM con CHCM elevado Hemólisis osmóticas Complicaciones: crisis aplásicas, hemolíticas, megaloblásticas	Esplenectomía Ácido fólico
ENZIMOPATÍAS		
Patología	Aspectos esenciales	Tratamiento
Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	Ligada a X, vía hexosas-monofosfato Crisis hemolíticas por agentes oxidativos Hemólisis intravascular (favismo)	Evitar desencadenantes Ácido fólico No esplenectomía
Déficit de piruvato-quinasa	Herencia autosómica recesiva, vía glucolítica	
DEFECTOS DE LA HEMOGLOBINA		
Talasemias		
Patología	Aspectos esenciales	Tratamiento
Talasemia <i>major</i> (anemia de Cooley)	↓↓ Cadenas β: ↓ HbA ₁ + ↑ HbA ₂ /↑ HbF Hiperplasia de médula ósea, malformaciones óseas ↑ Absorción de hierro: hemosiderosis secundaria Eritropoyesis extramedular: hepatoesplenomegalia, masas paravertebrales	Trasplante alogénico de médula ósea Soporte transfusional Hidroxiurea (↑ HbF)
Talasemia <i>minor</i> (rasgo talasémico)	↓ VCM: diagnóstico diferencial con ferropenia Estudio del hierro normal, asintomática (rasgo talasémico) Alteración del % de Hb: (↑ HbA ₂ ↓ HbA ₁)	
α-talasemia	Rara Hb de Bart y HbH	Según la gravedad
Hemoglobinopatías		
Drepanocitosis	Presencia de HbS Células falciformes Crisis vasooclusivas dolorosas Autoesplenectomía (infecciones por microorganismos encapsulados) Infartos óseos (sobreinfección por <i>Salmonella</i>)	Crisis: hidratación y analgesia Hidroxiurea (↑ HbF) Profilaxis del esplenectomizado

Tabla 5.2. Anemias hemolíticas congénitas.

■ Infecciones

Pueden producir hemólisis las bartonelosis y algunas parasitosis, como la malaria y la babesiosis.

■ Trauma eritrocitario

Existen varias **formas clínicas**, todas ellas caracterizadas por la presencia en la sangre de hematíes fragmentados o esquistocitos:

- **Hemoglobinuria de marcha.** Se produce hemólisis intravascular como consecuencia de traumatismos repetidos al caminar (carreras, marcha).
- **Patología cardiovascular.** Estenosis o insuficiencia aórtica, *bypass*, prótesis valvulares.
- **Alteración de la microcirculación** (anemia microangiopática). Coagulación intravascular diseminada, hemangioma cavernoso gigante (síndrome de Kassabach-Merritt), rechazo de injerto renal, hipertensión maligna, eclampsia, vasculitis, neoplasias diseminadas, síndrome hemolítico urémico, púrpura trombopénica trombótica ► **MIR 17-18, 10.**

■ Anemias inmunohemolíticas

Se denomina **inmunohemolisis** a la **hemólisis mediada por inmunoglobulinas y/o complemento**. Las inmunoglobulinas pueden ir dirigidas contra aloantígenos, como ocurre en las reacciones postransfusionales o la

enfermedad hemolítica del recién nacido, o bien ser autoanticuerpos que reaccionan con antígenos eritrocitarios propios, como consecuencia de la acción directa de agentes externos que modifican los antígenos del hematíe, por reacciones cruzadas con similitud antigénica con agentes externos, o bien por disfunción inmunológica.

En referencia a la patogenia de la inmunohemolisis, si se produce activación del complemento (habitualmente por IgM y a veces por IgG), se origina una destrucción inmediata de la membrana del hematíe, ya que las últimas fracciones del complemento (C5-C9) tienen acción lítica de membrana.

Como la mayor parte de los hematíes se encuentran en la circulación sanguínea, la hemólisis mediada por complemento suele ser predominantemente intravascular (**Figura 5.6**).

La hemólisis que no es mediada por complemento, sino solo por inmunoglobulinas (por lo general, IgG), tiene su lugar fundamentalmente en el **bazo**, ya que los macrófagos esplénicos presentan receptores en su membrana para la fracción constante de la IgG.

La captación del hematíe por el macrófago da lugar a su destrucción completa o bien parcial, de manera que se produce una disminución de la membrana del hematíe por la fagocitosis, lo que ocasiona la aparición de **esferocitos en sangre periférica** (hay que recordar que los esferocitos no son patognomónicos de la esferocitosis hereditaria).

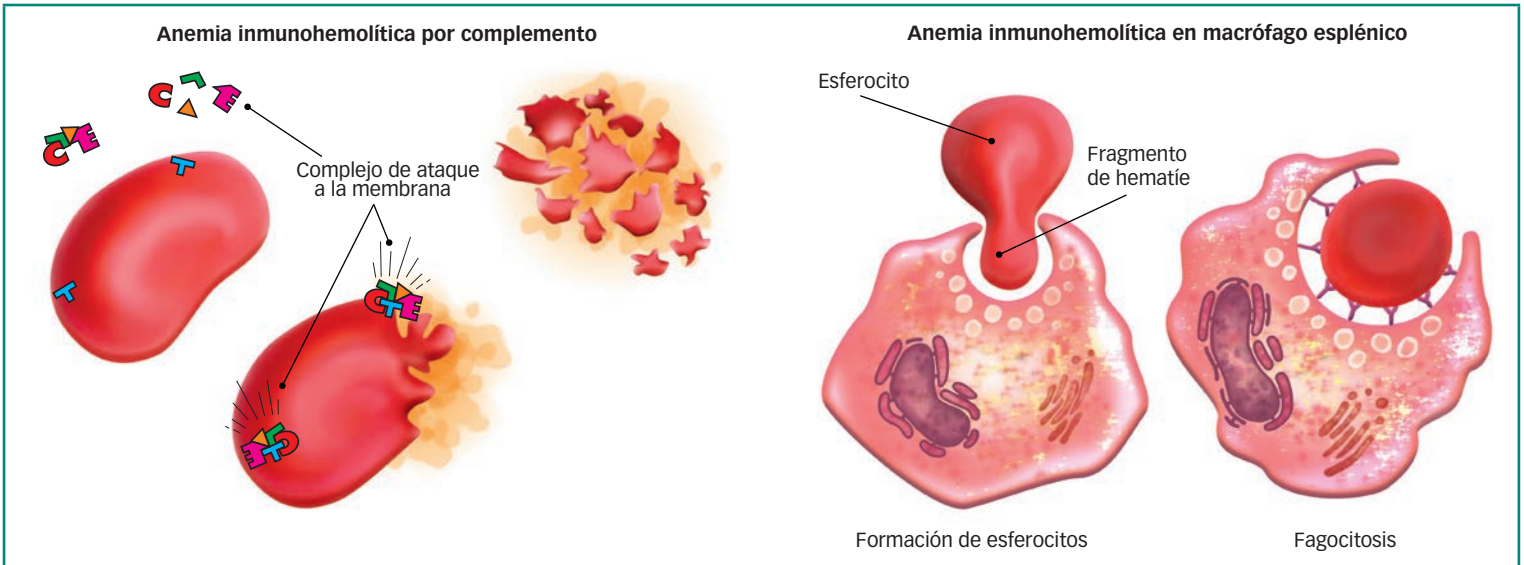


Figura 5.6. Mecanismos de la anemia hemolítica.

La prueba típica de laboratorio para el diagnóstico de la anemia inmuno-hemolítica es la **prueba de Coombs** ▶ MIR 20-21, 173; MIR 14-15, 78. Dicha prueba puede detectar inmunoglobulinas o complemento sobre la membrana del hematíe (Coombs directo) o anticuerpos en el plasma (Coombs indirecto) (Figura 5.7).

Recuerda

- La IgG es la única inmunoglobulina capaz de atravesar la placenta.

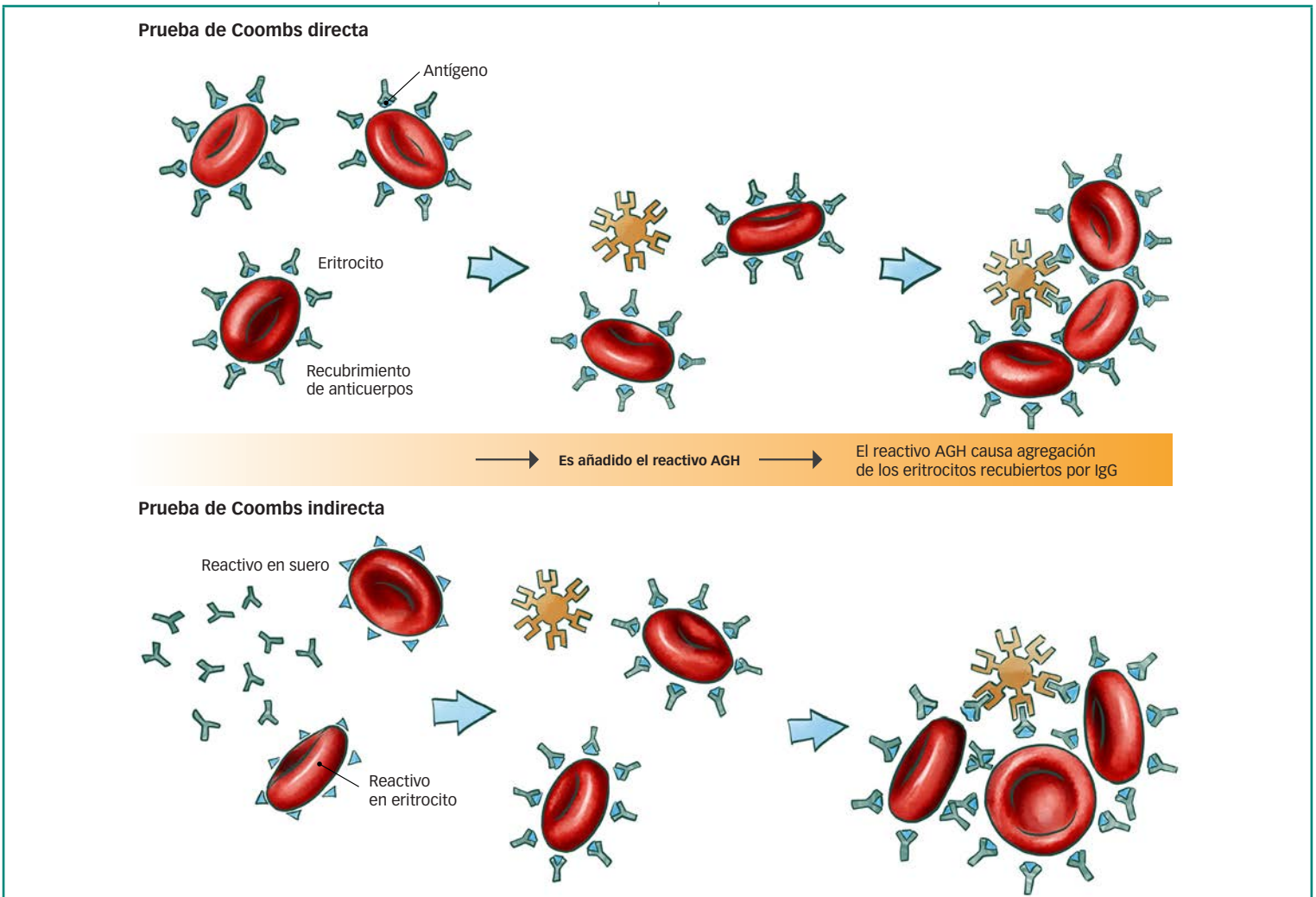


Figura 5.7. Prueba de Coombs.



Anemias inmunohemolíticas por anticuerpos calientes

Las anemias inmunohemolíticas por anticuerpos calientes representan el 70-75% del total de las inmunohemolisis y son más frecuentes en mujeres. Habitualmente, son **secundarias a otros procesos o enfermedades**, como infecciones, procesos linfoproliferativos (sobre todo leucemia linfática crónica), collagenosis (sobre todo, lupus eritematoso diseminado) o fármacos (las anemias por fármacos se estudiarán más adelante).

Los pacientes pueden presentar una **clínica de hemólisis crónica** o en forma de **crisis hemolíticas**, en ocasiones con trombopenia autoinmunitaria asociada (síndrome de Evans). El mecanismo de la hemólisis es por IgG habitualmente, por lo que la mayoría de las hemólisis ocurre, conforme antes se ha explicado, en el bazo. Dicha IgG suele reaccionar con antígenos del sistema Rh.

El **tratamiento** debe ser **el de la enfermedad de base**, asociado a **esteroides**. Si no existe respuesta al tratamiento esteroideo, debe realizarse **esplenectomía**. Como tercer paso, se utilizarían **fármacos inmunosupresores** como la azatioprina o ciclofosfamida. En el caso de que la hemólisis sea grave y sea preciso administrar **transfusiones**, hay que tener en cuenta que dichas transfusiones serán menos rentables como consecuencia de la acción de los anticuerpos. El rituximab puede ser una opción terapéutica en estos pacientes.

Anemias inmunohemolíticas por anticuerpos fríos

Se trata de anticuerpos que se fijan al hematíe a bajas temperaturas y ocasionan hemólisis clínica a temperaturas inferiores a las fisiológicas. Constituyen alrededor del 20% de las anemias inmunohemolíticas y presentan dos cuadros clínicos:

- **Enfermedad de las aglutininas frías.** Casi siempre está mediada por IgM, por lo que habitualmente se activa complemento y, por tanto, la hemólisis es, sobre todo, intravascular. Existe una proporción importante de casos no asociados a otros procesos (enfermedad de las crioglobulinas idiopática, con frecuencia en personas de edad avanzada y ocasionalmente con IgM de tipo monoclonal). Como otros procesos asociados, se pueden encontrar infecciones (mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, *Mycoplasma*, sífilis, endocarditis), síndromes linfoproliferativos o sarcoma de Kaposi.
La IgM de las crioglobulinas está dirigida habitualmente a antígenos de la membrana del hematíe, denominados I/i. Además de la clínica hemolítica, los pacientes con enfermedad de crioglobulinas presentan acrocianosis por exposición al frío. Para su tratamiento, es fundamental evitar el frío, ya que favorece la hemólisis. A diferencia de la enfermedad por anticuerpos calientes, existe mala respuesta a esteroides y a esplenectomía.
Sin embargo, el **tratamiento** de elección consiste en **esteroides asociados a rituximab**. En ocasiones, es útil el tratamiento con clorambucil u otros quimioterápicos, sobre todo en la forma idiopática. Si son imprescindibles las transfusiones, deben realizarse a temperatura fisiológica (37 °C) para evitar la unión del anticuerpo a la membrana del hematíe. Los hematíes se pueden lavar para disminuir la cantidad de antígenos.
- **Hemoglobinuria paroxística a frigore también llamada enfermedad de Donath-Landsteiner.** Enfermedad muy infrecuente, que se veía asociada a la sífilis terciaria y a algunos virus. Se caracteriza por ser

un anticuerpo frío, pero de tipo IgG, que activa complemento (hemólisis intravascular y, por tanto, hemoglobinuria), con especificidad contra antígeno P del hematíe.

Respecto al **tratamiento**, debe **evitarse el frío** y, en algunos casos, hay respuesta a **esteroides o ciclofosfamida**.

Seguidamente, se repasan los principales tipos de anemias inmunohemolíticas por anticuerpos calientes y fríos (**Tabla 5.3**).

ANTICUERPOS CALIENTES	ANTICUERPOS FRÍOS
• IgG anti-Rh • Extravascular	• Crioglobulinas - IgM + C anti-I/i - Intravascular • Criohemoglobinuria paroxística - IgG + C anti-P - Intravascular

Tabla 5.3. Anemias inmunohemolíticas adquiridas.

Anemias inmunohemolíticas por fármacos

Constituyen el 10-20% de los casos de anemias hemolíticas inmunitarias.

Existen **tres mecanismos de hemólisis**:

- **Unión del fármaco a la membrana del hematíe o hemólisis tipo hapteno.** El prototipo es la penicilina, que se fija a la membrana del hematíe y da lugar a anticuerpos antipenicilina que reaccionan contra la membrana del hematíe. Son de tipo IgG y no activan complemento. La hemólisis, por tanto, tiene lugar preferentemente en el bazo, y la prueba de Coombs directo es positiva para IgG, pero no para complemento. Por lo general, como único tratamiento, se requiere la suspensión de la penicilina; ocasionalmente, deben asociarse esteroides.
- **Mecanismo del espectador inocente o hemólisis por inmunocomplejos.** Mecanismo habitual de la mayoría de los medicamentos (sulfamidas, fenotiazinas, quinidina, etc.). Los anticuerpos reaccionan con el fármaco unido a proteínas plasmáticas y constituyen inmunocomplejos (de tipo IgG o IgM). Se produce activación del complemento, que se fija a la membrana del hematíe y ocasiona su hemólisis. Por tanto, se trata de una hemólisis intravascular, que se caracteriza porque la prueba de Coombs es positiva solo a complemento, ya que sobre la membrana del hematíe no existe inmunoglobulina (la inmunoglobulina circula por el plasma unida al medicamento). Respecto al tratamiento, suele precisarse solo la suspensión del fármaco.
- **Formación de autoanticuerpos.** El prototipo es la α -metildopa. Se trata, en esta ocasión, de verdaderos autoanticuerpos, es decir, inmunoglobulinas que reaccionan contra antígenos de la membrana del hematíe y no contra el fármaco directamente. Suelen ser de tipo IgG y no activan complemento, por lo que la hemólisis ocurre fundamentalmente en el bazo. Tras la suspensión de la α -metildopa, desaparece la hemólisis en un período de 1-3 semanas.

5.4. Hemoglobinuria paroxística nocturna o enfermedad de Marchiafava-Micheli

Aunque la hemoglobinuria paroxística nocturna o enfermedad de Marchiafava-Micheli cursa con anemia hemolítica, la hemoglobinuria paroxística

nocturna (HPN) constituye un proceso mucho más complejo, ya que es un **trastorno de la célula madre pluripotencial de la médula ósea** (procesos denominados panmielopatías clonales).

Las células derivadas de esta célula madre anormal tienen como característica un exceso de sensibilidad al complemento.

■ Etiopatogenia

La HPN es el resultado de la **mutación del gen *PIG-A* ligado a X**, lo que ocasiona un bloqueo en la síntesis de glicosilfosfatidil inositol (GPI), encargado de ligar proteínas a la membrana celular, con la consiguiente deficiencia parcial (tipo II) o completa (tipo III) de proteínas ligadas a GPI (CD55 y CD59).

La **hemólisis intravascular** es consecuencia de la deficiencia de CD59, que bloquea la acción del complejo de ataque de membrana del complemento. Al faltar dicha sustancia, pequeñas activaciones del complemento, aun fisiológicas, pueden ocasionar destrucción de la membrana, no solo de los hematíes, sino también de los leucocitos y las plaquetas. Dado que se trata de una hemólisis mediada por el complemento, si esta hemólisis es grave, se acompaña de hemoglobinuria.

Su nombre se debe a que la crisis suele tener preferencia nocturna, pues por la noche existe una tendencia a la acidosis que facilita la activación del complemento. La enfermedad puede asociarse con otros trastornos de la célula madre de la médula ósea, como la aplasia y la leucemia aguda.

■ Clínica

Además de los procesos hemolíticos, es característica de esta enfermedad la **presencia de trombosis venosas de repetición** y, con menor frecuen-

cia, arteriales, que aparecen en extremidades, cerebro, venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o venas mesentéricas. La trombosis se ocasiona por activación plaquetaria y depleción de óxido nítrico por la hemoglobina libre en plasma.

■ Diagnóstico

La **citometría de flujo sanguínea**, que demuestra la deficiencia de proteínas CD55 y CD59 en al menos dos líneas hematológicas, es la técnica de elección y ha sustituido a la prueba de Ham clásica. Debe sospecharse HPN en pacientes con hemólisis de causa poco clara, procesos que cursan con pancitopenia o trombosis de repetición.

■ Tratamiento

Dado que se trata de una enfermedad clonal de la célula precursora hematopoyética, la única curación posible, como en el resto de panmielopatías clonales, la ofrece el **alotrasplante de progenitores hematopoyéticos, reservado para formas con fallo medular grave**.

El fármaco de elección para la hemoglobinuria paroxística nocturna es **eculizumab**, anticuerpo monoclonal anti-C5, y es precisa la vacunación antimeningocócica previa a su uso ▶ **MIR 16-17, 229**.

■ Tratamientos complementarios

El tratamiento complementario lo constituye la hemoterapia en las crisis hemolíticas. Ocasionalmente, hay respuesta con esteroides o andrógenos. Tratamiento de trombosis y de ferropenia por pérdidas urinarias, si se precisa, y administración de folato.

Casos clínicos

Mujer de 25 años, previamente diagnosticada de pericarditis aguda. Actualmente en estudio ambulatorio por artralgias, lesiones cutáneas y ligero deterioro de la función renal. Acude por presentar astenia, debilidad en los días previos y disnea de moderados esfuerzos. La exploración demuestra ictericia conjuntival y esplenomegalia a 4 cm del reborde costal. En analítica destaca: valor hematocrito 24%, hemoglobina 8 g/dL, reticulocitos, así como el índice de producción reticulocitario, aumentados, y en el frotis se observa policromatofilia, anisopoikilocitosis y esferocitosis. Elevación de la bilirrubina de predominio indirecto y haptoglobina muy disminuida. ¿Qué prueba analítica solicitaría para orientar y completar el diagnóstico de la anemia de esta paciente?

- 1) Punción y biopsia de médula ósea.
- 2) Test indirecto con suero de antiglobulina humana (prueba de Coombs).
- 3) Test de autohemólisis.
- 4) Dosificación de vitamina B₁₂ y ácido fólico en suero.

RC: 2

¿Qué prueba solicitaría a una paciente de 40 años que presenta anemia crónica desde hace varios años, con episodios hemolíticos agudos en infecciones, ferropenia crónica y que en la actualidad presenta un episodio de trombosis venosa profunda, con hemograma que demuestra una hemoglobina de 9,3 g/dL, reticulocitos = $18 \times 10^9/L$, leucocitos = $2,8 \times 10^9/L$, neutrófilos = $0,75 \times 10^9/L$ y haptoglobina = indetectable?

- 1) Mutaciones JAK2.
- 2) Mutación de factor V de coagulación.
- 3) Niveles de antitrombina.
- 4) Citometría de flujo sanguínea.

RC: 4



06

Síndromes mielodisplásicos

Orientación MIR

En este tema, lo más importante es saber reconocer los síndromes en forma de caso clínico. También es conveniente conocer las diferencias entre los distintos tipos de síndrome mielodisplásico.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 154
- ▶ MIR 16-17, 97
- ▶ MIR 15-16, 94

Conceptos clave

- Hay que sospechar SMD ante una persona de edad avanzada con anemia y VCM normal o elevado. La mayoría son idiopáticos. El resto suele estar en relación con quimioterapia o radioterapia.
- Clínicamente, producen citopenias (anemia, infección, hemorragia), que pueden evolucionar hacia leucemia aguda en las formas con exceso de blastos y mutaciones de mal pronóstico.
- Las anemias que causan son hiporregenerativas (reticulocitopenia).
- La médula ósea es hipercelular por eritropoyesis ineficaz.
- El trasplante de médula ósea no es posible en la mayoría de los casos, pero debe realizarse en pacientes jóvenes con SMD de alto riesgo.
- El tratamiento de los SMD de bajo riesgo es de soporte o con terapias dirigidas con lenalidomida (SMD con del(5q)) o luspatercept (SMD con mutación en *SF3B1*) ▶ MIR 15-16, 94.

6.1. Definición

Los **síndromes mielodisplásicos** (SMD) son un grupo de **enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética**, caracterizadas por citopenia(s), displasia (o anomalía morfológica) en una o más líneas celulares, hematopoyesis ineficaz y riesgo elevado de desarrollar leucemia mieloide aguda (LMA).

6.2. Epidemiología

Se trata de procesos más frecuentes en varones y en edades avanzadas (mediana 70 años).

6.3. Etiología

Los síndromes mielodisplásicos pueden ser **primarios** o **secundarios**.

■ Primarios (o de *novo*)

En el 80% de los casos no existen factores etiológicos conocidos (idiopáticos).

Se considera que el acúmulo de daño genético está relacionado con la edad y con mutaciones en varias vías celulares: en la **regulación epigenética** (*TET2*, *IDH1* y *2*, *DNMT3*, *ASXL1*, *EZH2*), en la **maquinaria de *splicing* de ARN** (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF35*, *ZRSR2*), en la respuesta al daño de ADN (*TP53*) y en la **señalización de tirosina-quinasa** (*JAK2*, *RUNX1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *FLT3*) conducen a la transformación maligna.

■ Secundarios (de mal pronóstico)

En un 15-20% de los casos existen factores asociados:

- **Adquiridos.** Tras quimioterapia (alquilantes, inhibidores de topoisomerasa II como antraciclinas o etopósido), radiaciones o tóxicos como el benzol.
- **Hereditarios.** Algunos trastornos hematológicos hereditarios (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Shwachman-Diamond y síndrome de Diamond-Blackfan) se asocian también con un riesgo elevado de SMD.

Recorda

- Las antraciclinas, como la adriamicina, producen importante cardiotoxicidad.

6.4. Clínica

Por lo general, son enfermedades que comienzan con un **curso clínico indolente y progresivo**. Típicamente, aparece en personas de edad avanzada.

La clínica es secundaria al resultado de las citopenias: síndrome anémico (el más frecuente, típicamente anemia macrocítica), infecciones o hemorragias. Las visceromegalias son infrecuentes.

El SMD presenta una **evolución clonal** hacia LMA hasta en un tercio de los casos.

6.5. Diagnóstico

Se debe sospechar SMD en aquellos casos de anemia u otras citopenias inexplicadas. También se debe considerar el diagnóstico de SMD del tipo anemia sideroblástica en los casos en los que la anemia se acompaña de exceso de hierro en sangre y hay aumento de la saturación de transferrina.

■ Sangre periférica

Como datos característicos, se encuentran:

- **Serie roja.** Anemia macrocítica o normocítica, arregenerativa (sin aumento de reticulocitos). En un tercio de los pacientes solo hay anemia.
- **Serie blanca.** Leucopenia, alteraciones en la morfología de los leucocitos (granulocitos hiposegmentados o anomalía pseudo Pelger-Huet e hipogranulares) (**Figura 6.1**), déficits enzimáticos, etc.
- **Serie plaquetaria.** Trombopenia con anomalías morfológicas y funcionales de las plaquetas. Hay una variante de SMD asociada a un trastorno citogenético, que es la delección parcial del brazo largo del cromosoma 5 (5q), en la que existe habitualmente trombocitosis con buen pronóstico.

Recorda

- En las anemias megaloblásticas, los leucocitos suelen ser hipersegmentados (al revés que en los SMD).

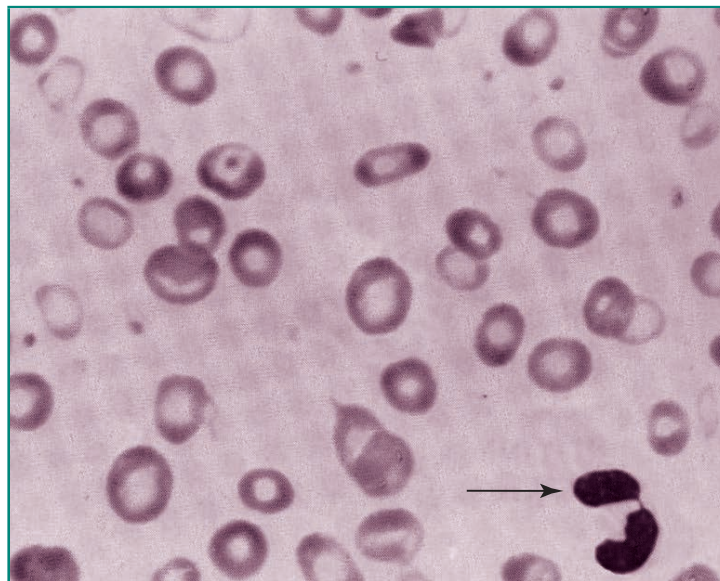


Figura 6.1. Neutrófilo hiposegmentado: anomalía pseudo Pelger-Huet.



■ Médula ósea

Analizar la médula ósea es imprescindible para el diagnóstico de un síndrome mielodisplásico. En el análisis se pueden encontrar estos casos (Figura 6.2).

- **Médula hipercelular** (más frecuente), aunque puede ser normocelular o hipocelular (SMD hipoplásico).
- **Displasia en una o múltiples líneas.** Es típico el hallazgo de micromegacariocitos. En el SMD con sideroblastos en anillo se producen trastornos en la biosíntesis del hemo y las porfirinas, lo que ocasiona un incremento en la captación celular de hierro y que aparezcan precursores eritroides anormales en la médula ósea (sideroblastos en anillo que se observan con la tinción de Perls).
- **Alteraciones citogenéticas por cariotipo** en el 50% de los pacientes y mutaciones moleculares por NGS en el 95% de los pacientes.

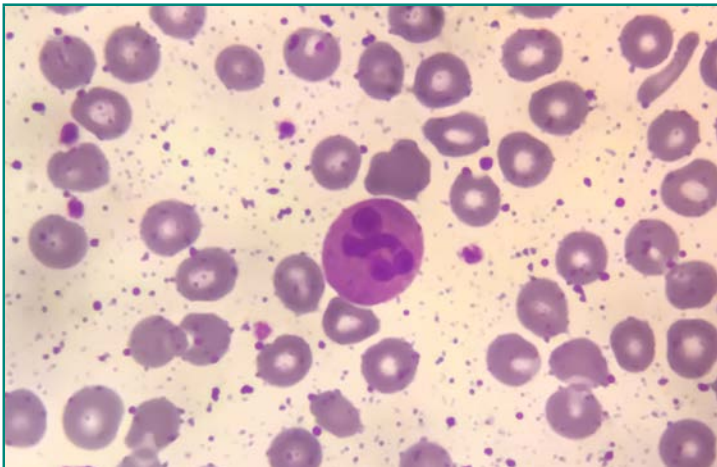


Figura 6.2. Neutrófilo hiposegmentado: anomalía pseudo Pelger-Hüet.

Actualmente, las alteraciones moleculares están cobrando mayor peso en el diagnóstico y clasificación de la patología oncohematológica, ya que tienen implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Recuerda

- En las mielodisplasias la médula ósea suele ser hipercelular aunque con mielopoyesis ineficaz.

6.6. Clasificación

En la Tabla 6.1, la Tabla 6.2 y la Tabla 6.3 se exponen las características generales de la clasificación de los SMD de la OMS (2022).

CITOPENIAS	BLASTOS	GENÉTICA
SMD con mutación TP53		
Cualquiera	0-9 en MO y SP	Mutación TP53 multi-hit o mutación TP53 simple y cariotipo complejo, generalmente con pérdida de 17p
SMD/LMA con mutación TP53		
Cualquiera	10-19 en MO o SP	Cualquier mutación de TP53 con VAF ≥ 10%
LMA con mutación TP53		
No requerido	> 20% en MO o SP o criterios de eritroleucemia	Cualquier mutación de TP53 con VAF ≥ 10%

Basado en Arber (2022).

Tabla 6.1. Neoplasias mieloides con mutaciones en TP53 (ICC).

	BLASTOS (SP) BLASTOS (MO)	CITOGÉNÉTICA	MUTACIONES
Síndromes mielodisplásicos definidos por anomalías genéticas			
SMD con pocos blastos y del (5q) aislada (SMD-5q-)	SP: < 2% MO: < 5%	del (5q) aislada o con una anomalía adicional excepto -7/del(7q)	—
SMD con pocos blastos y mutación SF3B1 (SMD-SF3B1) ⁽¹⁾	SP: < 2% MO: < 5%	Ausencia de criterios de SMD-5q-, -7 o cariotipo complejo	SF3B1
SMD con inactivación bialélica de TP53 (SMD-biTP53)	SP: < 20% MO: < 20%	Cualquiera. Generalmente complejo.	Dos o más mutaciones en TP53 o una mutación con evidencia de pérdida de la otra copia de TP53 o pérdida de heterocigosidad ⁽⁵⁾ .
Síndromes mielodisplásicos definidos morfológicamente			
SMD con pocos blastos SMD-LB)	SP: < 2% MO: < 5%		
SMD hipoplásico (SMD-h) ⁽²⁾	SP: < 2% MO: < 5%		
SMD con incremento de blastos (SMD-IB) ⁽³⁾ SMD-IB1	SP: 2-4% MO: 5-9%		
SMD-IB2	SP: 5-19% MO: 10-19% B. Auer		
SMD con fibrosis (SMD-f) ⁽⁴⁾	SP: 2-19% MO: 5-19%		

Tabla 6.2. Clasificación de la OMS de los SMD, 2022.

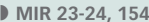
	DISPLASIA (D) CITOPENIAS (CP) CITOSIS (CT) ⁽¹⁾	BLASTOS (SP) BLASTOS (MO)	CITOGÉNICA	MUTACIONES
SMD con mutación <i>SF3B1</i> (SMD-SF3B1)	D: ≥ 1 Cp: 21 Ct: 0	SP: < 2% MO: < 5%	Cualquiera excepto del(5q), -7/del(7q), abn3q26 o cariotipo complejo	<i>SF3B1</i> (VAF ≥ 10%) sin mutación <i>TP53</i> <i>multi-hit</i> o <i>RUNX1</i>
SMD con del (5q) SMD- del (5q)	D: ≥ 1 Cp: 21 Ct: Se permite trombocitos	SP: < 2% MO: < 5%	del (5q) aislada o con una anomalía adicional excepto - 7/del(7q)	Cualquiera excepto mutación <i>TP53</i> <i>multi-hit</i>
SMD no especificado, sin displasia (SMD-NOS sin displasia)	D: 0 Cp: 21 Ct: 0	SP: < 2% MO: < 5%	-7/del(7q) o cariotipo complejo	Cualquiera excepto mutación <i>TP53</i> <i>multi-hit</i> o <i>SF3B1</i> (VAF ≥ 10%)
SMD no especificado con displasia unilínea (SMD-NOS displasia unilínea)	D: ≥ 1 Cp: ≥ 1 Ct: 0	SP: < 2% MO: < 5%	Cualquiera excepto criterios de SMD-del (5q)	Cualquiera excepto mutación <i>TP53</i> <i>multi-hit</i> o <i>SF3B1</i> (VAF ≥ 10%)
SMD no especificado con displasia multilínea (SMD-NOS displasia multilínea)	D: 22 Cp: 21 Ct: 0	SP: < 2% MO: < 5%	Cualquiera excepto criterios de SMD-del (5q)	Cualquiera excepto mutación <i>TP53 multi-hit</i> o <i>SF3B1</i> (VAF ≥ 10%)
SMD con exceso de blastos (SMD-EB)	D: ≥ 1 Cp: ≥ 1 Ct: 0	SP: < 2-9% MO: < 5-9%	Cualquiera	Cualquiera excepto mutación <i>TP53 multi-hit</i>
SMD/LMA 	D: ≥ 1 Cp: ≥ 1 Ct: 0	SP: 10-19% MO: 10-19%	Cualquiera excepto las definitorias de LMA.	Cualquiera excepto mutación <i>TP53 multi-hit</i> , <i>bZIP CEBPA</i> o <i>NPM1</i>

Tabla 6.3. Clasificación de consenso internacional (ICC) de los SMD y SMD/LMA, 2022.

6.7. Pronóstico

Existen varios sistemas de evaluación del pronóstico. El *International Prognostic Scoring System* (IPSS) revisado se expone en la **Tabla 6.4** .

PARÁMETRO DEL IPSS-R	CATEGORÍAS Y PUNTAJES ASOCIADOS				
Grupo de riesgo citogenético	Muy bueno	Bueno	Intermedio	Malo	Muy malo
	0	1	2	3	4
Hemoblastos de la médula ósea, %	≤ 2%	> 2% - < 5%	5% - 10%	> 10%	
	0	1	2	3	
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10	8 - < 10	< 8		
	0	1	1,5		
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	≥ 100	50 - < 100	< 50		
	0	0,5	1		
Conteo absoluto de neutrófilos (x 10 ⁹ /L)	≥ 0,8	< 0,8			
	0	0,5			

Tabla 6.4. IPSS revisado para síndromes mielodisplásicos.

Se definen **cinco categorías de riesgo**, en función de la citogenética:

- **Muy buen pronóstico:** -Y, del(11q).
- **Buen pronóstico:** cariotipo normal, del(5q), del(20q), del(12p).
- **Pronóstico intermedio:** trisomía 8, del(7q).
- **Mal pronóstico:** -7, inv3, cariotipo complejo con tres anomalías.
- **Muy mal pronóstico:** cariotipo complejo con más de tres anomalías.

Además del IPSS como sistema de evaluación, existe un índice pronóstico que incluye datos moleculares (IPSS-Mol).

La mutación con pronóstico favorable sería la mutación en *SF3B1*; y con pronóstico desfavorable, las mutaciones en *TP53*, *ASXL1*, *SRSF2*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *U2AF1*, *TP43*, *EZH2*, *STAG2*, *CBL*, *NRAS*, *BCOR*.

La mediana de supervivencia oscila entre menos de un año en pacientes con pronóstico desfavorable a 8-10 años en pacientes con pronóstico favorable.

6.8. Tratamiento

■ SMD de bajo riesgo

Los pacientes con SMD de bajo riesgo son aquellos con una menor probabilidad de transformación a LMA (sin exceso de blastos ni mutaciones de mal pronóstico y sin citopenias profundas), con una esperanza de vida > 3 años.

El objetivo del tratamiento en estos pacientes es disminuir la sintomatología (principalmente secundaria a la anemia) y mejorar su calidad de vida.

Para ello, los principales tratamientos empleados son:

- Los **factores estimulantes de la hematopoyesis** (eritropoyetina, G-CSF, análogos de trombopoyetina).
- Las **transfusiones de hematíes y plaquetas** (según las necesidades del paciente).

En pacientes con alta carga transfusional es importante añadir quelantes del hierro (desferroxamina, deferasirox) para disminuir la sobrecarga férrica. Finalmente, en algunos pacientes seleccionados refractarios a lo previo pueden utilizarse hipometilantes (azacitidina).



Dentro de este grupo se encuentra el SMD con del(5q), caracterizado por trombocitosis y de buen pronóstico por la buena respuesta a la lenalidomida. En los SMD con mutación en *SF3B1* (con sideroblastos en anillo) se puede emplear luspatercept, una molécula que actúa impidiendo la activación de la vía TGF-beta y disminuye las necesidades transfusionales.

■ SMD de alto riesgo

Son pacientes con alto riesgo de transformación a LMA y con una supervivencia < 3 años. El objetivo del tratamiento de estos pacientes es modificar la historia natural de la enfermedad. Para aquellos pacientes jóvenes (< 70 años) y sin comorbilidad importante debe realizarse trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico en primera línea.

Para el resto de los pacientes, se usa un tratamiento menos intensivo, con agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina) junto con inhibidores de BCL-2 (venetoclax), así como medidas de soporte (transfusiones de hematíes y plaquetas, quelantes del hierro, etc.).

Recuerda

- Las mutaciones en *TP53* (o delección 17p, donde se encuentra este gen) y un cariotipo complejo confieren pronóstico muy adverso mientras que la delección 5q o mutaciones en *SF3B1* confieren buen pronóstico y, además, tienen dianas terapéuticas y se pueden usar fármacos como la lenalidomida o el luspatercept. En otros pacientes podemos usar hipometilantes como la azacitidina.

Casos clínicos

Un paciente de 72 años, con antecedentes de hipotiroidismo y diabetes *mellitus*, es ingresado por cuadro compatible con accidente cerebrovascular agudo. La analítica hematológica muestra: VCM 103 fL, Hb 10 g/dL, leucocitos 2.100/ μ L, plaquetas 50.000/ mm^3 . En el frotis de sangre, se aprecian neutrófilos de núcleo bilobulado. ¿Qué diagnóstico sospecharía en primer lugar?

- 1) Anemia perniciosa.
- 2) Anemia aplásica.
- 3) Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- 4) Síndrome mielodisplásico.

RC: 4

Una paciente de 25 años, diagnosticada y tratada de linfoma de Hodgkin hace 5 años, consulta por debilidad progresiva en los últimos meses. El hemograma presenta Hb 9 g/dL, VCM 106 fL, reticulocitos 0,2%, leucocitos 2.500/ μ L, plaquetas 45.000/ μ L. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- 1) Aplasia secundaria al tratamiento oncológico.
- 2) Recaída del linfoma.
- 3) Anemia perniciosa.
- 4) Síndrome mielodisplásico secundario.

RC: 4



07

Eritrocitosis

Orientación MIR

Hay que saber distinguir la policitemia *vera* (véase el tema 8 de este manual) de otras poliglobulias.

Preguntas MIR

▮ No hay preguntas MIR representativas.

Conceptos clave

- Una verdadera poliglobulia se caracteriza por el aumento de la masa eritrocitaria.
- La poliglobulia espuria produce un aumento del hematocrito por hemoconcentración, pero no es una verdadera poliglobulia.
- La eritropoyetina se eleva en las poliglobulias secundarias, a diferencia de lo que ocurre en la policitemia *vera*.
- Las neoplasias que producen poliglobulia con más frecuencia son el hipernefroma, aunque también puede ocasionar anemia como otros muchos tumores, y el hemangioblastoma cerebeloso.

7.1. Concepto

El término **poliglobulia** se refiere a un incremento de masa eritrocitaria, que habitualmente en clínica se puede estimar con gran precisión con el incremento del hematocrito.

La poliglobulia se sospecha en pacientes con resultado anormalmente elevado en uno de los siguientes parámetros:

- **Hematocrito (Hct).** Se sospecha poliglobulia cuando:
 - Hct > 48% en mujeres.
 - Hct > 52% en varones.
- **Concentración de hemoglobina (Hb).** Debemos sospechar que existe poliglobulia cuando:
 - Hb > 16,5 g/dL en mujeres.
 - Hb > 18,5 g/dL en varones.
- **Recuento de células rojas (RBCc).** Es el parámetro menos usado para sugerir policitemia, puesto que, por ejemplo, en pacientes con talasemia *minor* puede existir un RBCc aumentado con Hct o Hb normales o bajos debido a la presencia de hematíes microcíticos e hipocrómicos.

Puesto que los **tres parámetros anteriores** (Hct, Hb y RBCc) son concentraciones, **dependen de:**

- **Volumen plasmático.**
- **Masa eritrocitaria.**

7.2. Clasificación

Las eritrocitosis se clasifican en **relativas** y **absolutas**.

■ Eritrocitosis relativas

Un descenso aislado del volumen plasmático puede elevar la Hb, el Hct y el RBCc. Una situación crónica de volumen plasmático disminuido con Hb o Hct elevados se puede ver en el seno de la hipertensión arterial, ya que el aumento de presión hidrostática intravascular ocasiona una salida de plasma al espacio intersticial.

Esta situación se agrava en aquellos pacientes con hipertensión que se tratan con diuréticos y recibe los nombres de síndrome de Gaisböck, policitemia espuria, eritrocitosis de estrés, policitemia aparente y pseudopolicitemia.

■ Eritrocitosis absolutas

Las eritrocitosis absolutas se subdividen en **primarias, secundarias, combinadas y policitemias inaparentes**.

Eritrocitosis primarias

Las eritrocitosis primarias se deben a una mutación congénita o adquirida que conduce a anomalías de los progenitores eritroides no dependientes de eritropoyetina (EPO). Incluye la **policitemia vera** y otras variantes familiares poco frecuentes (mutaciones activadoras del receptor de EPO, policitemia de Chuvash, metahemoglobinemia, policitemia idiopática familiar, ausencia o disminución de la 3-2 DPG mutasa).

Eritrocitosis secundarias

Pueden ser **congénitas** o **adquiridas**. En ambas situaciones, el incremento de EPO sérica representa una respuesta a la hipoxia.

Las eritrocitosis secundarias presentan diversa **etiología**:

- **Fisiológica.** Como ocurre en situaciones de hipoxemia arterial (saturación de oxihemoglobina inferior al 92%), tales como EPOC, *shunt* cardíaco derecha-izquierda, SAOS, obesidad mórbida (síndrome de Pickwick), altitud, intoxicación crónica por CO, incluido el tabaco (produce un aumento de la concentración de carboxihemoglobina, que no es útil para el transporte de oxígeno, lo que ocasiona un aumento de la formación de EPO) o hemoglobinopatías con exceso de afinidad de hemoglobina por el oxígeno, lo que provoca, a su vez, también hipoxia tisular y aumento secundario de la EPO.
- **Patológica.** Por aumento inapropiado de la EPO:
 - **Neoplasias.** Especialmente hipernefoma o carcinoma de célula renal, hepatocarcinoma y hemangioblastoma cerebeloso. Mioma uterino, carcinoma de ovario, feocromocitoma, carcinoma adrenal o prostático son otras neoplasias relacionadas.
 - **Enfermedades renales.** Poliquistosis, hidronefrosis, trasplante renal, estenosis de arteria renal.
- **Miscelánea:**
 - Andrógenos o esteroides anabolizantes.
 - Inyección de EPO sintética.

Eritrocitosis combinadas

Los pacientes pueden tener un aumento de la masa eritrocitaria, así como un volumen plasmático reducido, combinación frecuentemente observada en fumadores.

Policitemias inaparentes

Si la masa eritrocitaria y el volumen plasmático están igualmente incrementados, la Hb y el Hct permanecen normales y solo se puede evidenciar por estudios de masa eritrocitaria.

7.3. Diagnóstico

Se deben **descartar antecedentes familiares y personales** que se relacionen con eritrocitosis. La evaluación de la poliglobulia queda reflejada en la **Figura 7.1**.

7.4. Tratamiento

El tratamiento de la policitemia *vera* se va a estudiar con detalle en el tema 8 de este manual.

En el tratamiento de las poliglobulias secundarias, lo fundamental son las sangrías, cuando el Hct se encuentra por encima del 55% en las mujeres o del 60% en los varones.

Las sangrías son necesarias para disminuir la hiperviscosidad sérica motivada por el aumento de células rojas, lo que ocasiona trastornos circulatorios.

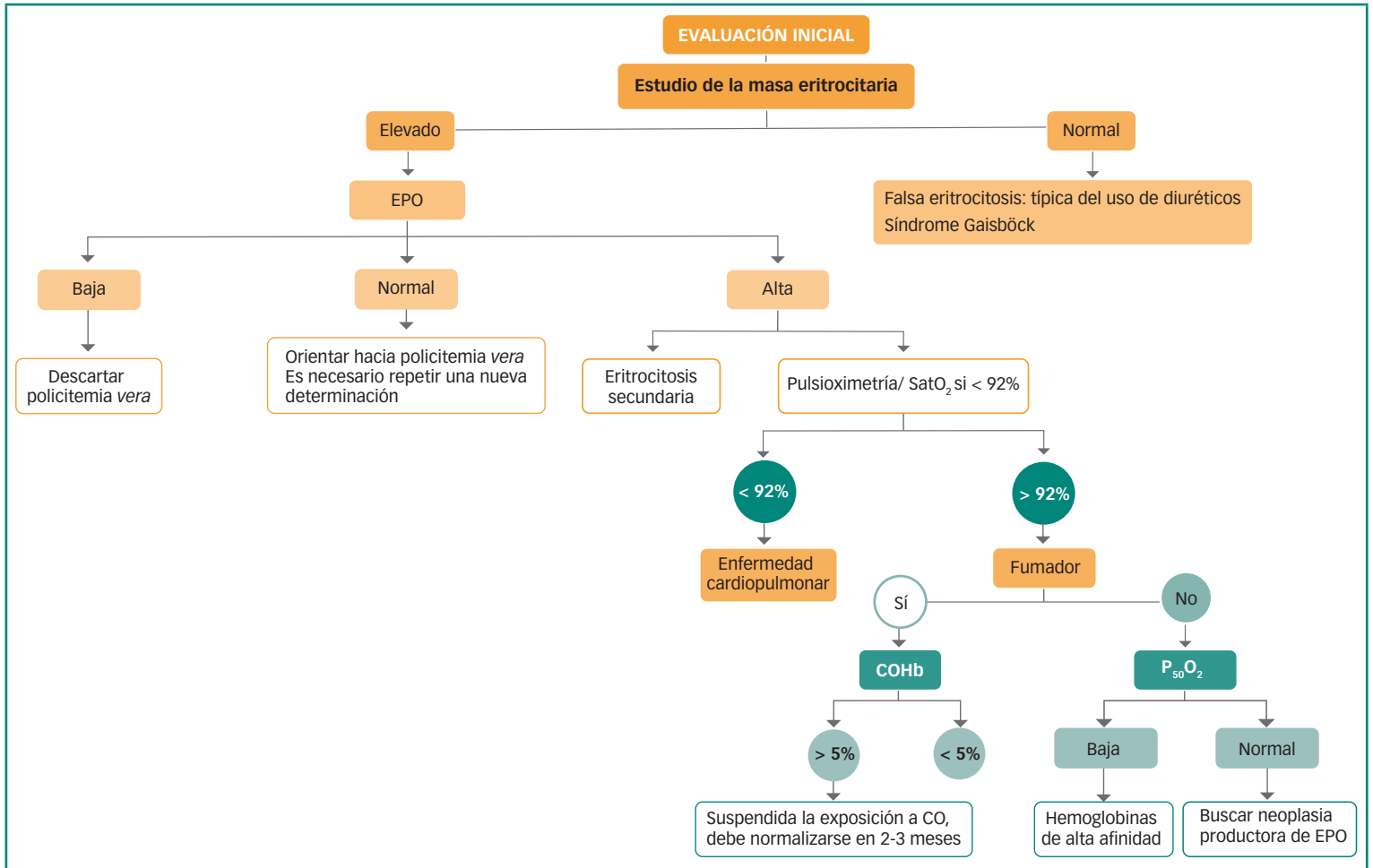


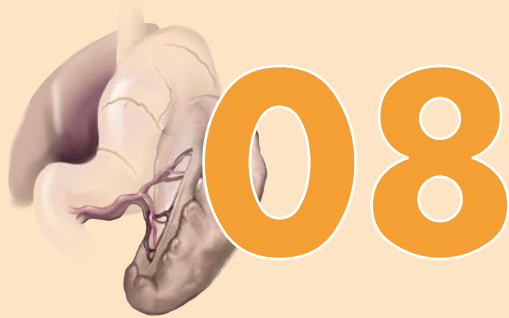
Figura 7.1. Actitud diagnóstica en la eritrocitosis.

Casos clínicos

Un paciente no fumador de 60 años consulta por cefaleas y mareos ocasionales. En su estudio se obtienen los siguientes resultados: concentración de hemoglobina 19 g/dL, valor hematocrito 55%. La masa eritrocitaria medida por dilución de hematíes marcados con Cr51 y los niveles de eritropoyetina sérica están elevados. La saturación arterial de oxígeno es del 95%. ¿Cuál, entre los siguientes, es el diagnóstico más probable?

- 1) Carboxihemoglobinemia.
- 2) Policitemia *vera*.
- 3) Policitemia espuria.
- 4) Carcinoma renal.

RC: 4



Neoplasias mieloproliferativas crónicas

Orientación MIR

Tema importante. Es fundamental conocer la leucemia mieloide crónica y la policitemia *vera*, así como el diagnóstico diferencial con poliglobulias secundarias. De menor importancia es la trombocitemia esencial.

Preguntas MIR

- MIR 23-24, 16
- MIR 18-19, 101
- MIR 16-17, 96
- MIR 14-15, 84
- MIR 13-14, 31; MIR 13-14, 32
- MIR 12-13, 96

Conceptos clave

- ◉ Los síndromes mieloproliferativos son neoplasias mieloides clonales por mutación de la célula pluripotencial. En función de la célula predominante, existe policitemia *vera* (eritrocitos), leucemia mieloide crónica (leucocitos), trombocitosis esencial (plaquetas) o mielofibrosis agnógena (fibrosis medular con mieloptisis).
- ◉ Hay que pensar en ellos ante un aumento de células sanguíneas maduras (como cualquier trastorno “crónico”) y esplenomegalia.
- ◉ Se deben a la mutación de tirosina-quinasas (*JAK2* en policitemia *vera*, trombocitosis esencial y mielofibrosis agnógena; *P-210* dependiente del gen *BCR/ABL* en la leucemia mieloide crónica), que permiten proliferación y diferenciación clonal e impiden apoptosis.
- ◉ La policitemia *vera* cursa con aumento de las tres series sanguíneas y esplenomegalia, SIN aumento de EPO, lo que permite distinguirla de cualquier poliglobulia secundaria.
- ◉ El tratamiento de elección de la policitemia *vera* son las sangrías. Se darán fármacos citorreductores, sobre todo hidroxiurea, ante casos mal controlados con sangrías o riesgo de trombosis, que es la principal causa de muerte.
- ◉ El marcador más característico de la leucemia mieloide crónica es el reordenamiento del gen *BCR/ABL*, en un 95% de los casos patente a través de la *t(9;22)*.
- ◉ El hemograma de la leucemia mieloide crónica muestra incremento de células blancas en todas sus formas, alguna forma inmadura y blastos, con trombocitosis y anemia.
- ◉ En la fase acelerada, aumenta la proliferación y las células inmaduras y blastos en sangre, siendo fase blástica cuando cumple criterios de leucemia aguda ($\geq 20\%$ blastos).
- ◉ El tratamiento curativo es el alo-TPH, aunque en fase crónica se emplean inhibidores de tirosina-quinasa.
- ◉ El diagnóstico de trombocitosis esencial se realiza por exclusión.
- ◉ La mielofibrosis con metaplasia mieloide cursa con fibrosis de la médula ósea y provoca un patrón mieloptísico con emigración de las células hematopoyéticas a hígado y bazo.

8.1. Concepto

Bajo este término se engloban cuatro enfermedades neoplásicas que tienen en común una alteración clonal de la célula madre hematopoyética que afecta a la serie mieloide y da lugar a una **panmielosis** (aumento de todo tipo de células mieloides), tanto en sangre periférica como en médula ósea, aunque con un predominio celular específico en cada entidad.

Aunque tienen un curso habitualmente crónico, puede haber transformación de un síndrome mieloproliferativo crónico a otro y también a leucemia aguda (sobre todo la leucemia mieloide crónica). Pueden producir hematopoyesis extramedular y suelen cursar con aumento de la LDH, la vitamina B₁₂ y con hiperuricemia; además, pueden asociar esplenomegalia y cierto grado de fibrosis medular (que será constante en la mielofibrosis primaria).

8.2. Clasificación

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) se clasifican en:

- **Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas:**
 - **Policitemia vera (PV).** Neoplasia mieloproliferativa crónica en la que predomina la serie roja.
 - **Trombocitemia esencial (TE).** Neoplasia mieloproliferativa crónica en la que predomina la serie megacariocítica-plaquetaria.
 - **Leucemia mieloide o granulocítica crónica (LMC).** Neoplasia mieloproliferativa crónica en la que predomina la serie blanca.
 - **Mielofibrosis primaria (MF).** Neoplasia mieloproliferativa crónica, con predominio de proceso formador de tejido fibroso colagénico.
- **Neoplasias mieloproliferativas crónicas no clásicas:**
 - **Leucemia neutrofílica crónica.** Predominan los granulocitos maduros.
 - **Leucemia eosinofílica crónica** (sin otra indicación). Predominan los eosinófilos.
 - **Mastocitosis sistémica.** Predomina la infiltración por mastocitos.
 - **Síndromes mieloproliferativos crónicos inclasificables.**

8.3. Alteraciones genéticas recurrentes

Hay que mencionar las siguientes alteraciones genéticas recurrentes:

- **Mutación (JAK2V617F) de la tirosina-quinasa JAK2:** el gen JAK2 codifica la proteína que regula el receptor de la eritropoyetina (y otros receptores de factores de crecimiento, como la trombopoyetina). La mutación V617F hace que el receptor esté activado de manera independiente a los niveles de eritropoyetina. Está presente en más del 95% de los casos de PV y en el 50-60% de TE y MF.
- **Cromosoma Philadelphia t(9;22):** da lugar a la unión del protooncogén *c-ABL* (presente en el brazo largo del cromosoma 9) con el gen *BCR* (o gen Ph, en el brazo largo del cromosoma 22). El nuevo gen quimérico o **gen de fusión, llamado BCR-ABL**, codifica una **proteína de fusión** (p210) con actividad tirosina quinasa encargada de controlar el crecimiento y la proliferación celular, que en la enfermedad está constitutivamente activada y es responsable del desarrollo y progresión de la enfermedad.

Aunque esta traslocación es característica de la LMC, puede estar presente en las leucemias agudas linfoblásticas tanto pediátricas (5%) como del adulto (15-30%), así como en la leucemia aguda mieloide (2%), de modo que las confiere un peor pronóstico.

- **Mutaciones del receptor de trombopoyetina (MPL).** En menos del 10% de pacientes con mielofibrosis y trombocitemia esencial con la mutación JAK2V617F-negativa se ha observado mutación de MPL. La mutación MPL, presente en precursores hematopoyéticos y precursores megacariocíticos, induce el crecimiento celular independiente de citocinas e hipersensibilidad a la trombopoyetina.
- **Mutación en la proteína del retículo endoplásmico CALR.** En el 20-25% de los casos de TE y MF. Produce activación del receptor MPL.

8.4. Policitemia vera

■ Concepto

La **neoplasia mieloproliferativa crónica** (NMPC) está caracterizada por un aumento de la masa eritrocitaria junto a una elevación más variable y moderada de granulocitos y plaquetas. El aumento de los eritrocitos se produce de manera independiente a los mecanismos que regulan la eritropoyesis normal, y, a nivel molecular, es típica la presencia de mutaciones en el gen JAK2 (la más frecuente es la V617F).

Casi todos los pacientes son portadores de la mutación JAK2V617F u otra mutación de JAK2 que favorezca la proliferación de granulocitos, megacariocitos y eritrocitos, que da lugar a una situación de "panmielosis". La diferencia fundamental con el resto de situaciones en las que se incrementan los glóbulos rojos (poliglobulia secundaria) es que en estas últimas entidades hay un exceso sanguíneo de eritropoyetina ► MIR 12-13, 96.

Es un proceso trifásico:

- **Primera fase,** prodrómica o prepolicitémica, en la que predomina una eritrocitosis moderada o *borderline*.
- **Segunda fase,** policitémica, en la que existe una marcada policitemia asociada a un aumento marcado de la masa eritrocitaria.
- **Tercera fase,** gastada o postpolicitémica, en la que las citopenias se asocian a hematopoyesis ineficaz, fibrosis medular, hematopoyesis extramedular e hiperesplenismo.

La historia natural de la enfermedad incluye la evolución (en porcentajes bajos) a una **fase mielodisplásica preleucémica** (Figura 8.1) o a **LAM**, que puede incrementarse con el tratamiento citostático.

■ Epidemiología

Habitualmente, aparece en varones de edad media y de causa desconocida, con una incidencia anual de 1-3 casos/100.000.

■ Clínica

Se desarrollan a continuación las tres fases clínicas de la policitemia vera.

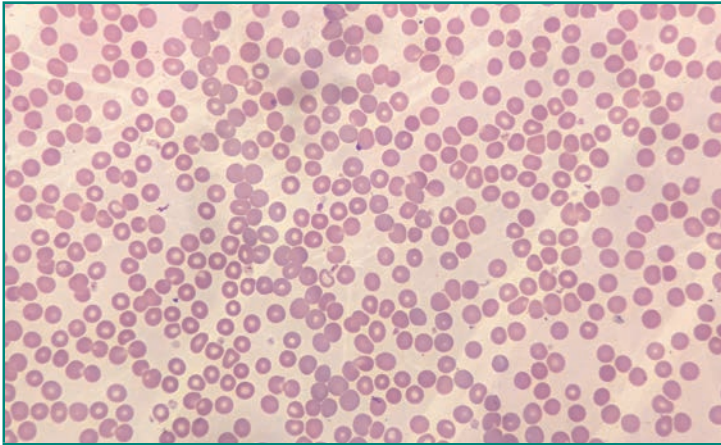


Figura 8.1. Policitemia vera.

Fase prodrómica o prepolicitémica

Los pacientes pueden estar **asintomáticos** o presentar síntomas clínicos de policitemia con niveles de hemoglobina o volumen de células rojas no suficientemente elevado para establecer el diagnóstico.

Fase policitémica

Se caracteriza por signos y síntomas tales como rubicundez cutánea o mucosa, cefalea, acúfenos, mareos, parestesias, trastornos neurológicos derivados de la dificultad de la circulación sanguínea en el cerebro, hiperviscosidad, trombosis, hemorragias (por alteración de la función plaquetaria por hiperviscosidad), síntomas de hipermetabolismo tales como disminución de peso y sudoración nocturna, hipersensibilidad ósea, prurito ▶ **MIR 14-15, 84** (por incremento de la secreción de histamina, al incrementarse la cantidad de basófilos) e hipertensión arterial por el aumento de la viscosidad de la sangre.

Como características propias de todos los síndromes mieloproliferativos, la policitemia vera suele cursar con esplenomegalia (75% de los casos) y hepatomegalia (hasta en la tercera parte).

Entre las anomalías de laboratorio, se encontrará:

- Incremento del número de hematíes, disminución del VCM (por disminución del hierro en cada hematíe).
- En la serie blanca, incremento de leucocitos, fundamentalmente neutrófilos, los cuales, a diferencia de la LMC, presentan un aumento de la fosfatasa alcalina leucocitaria.
- Disminución de la eritropoyetina sérica y aumento de la vitamina B₁₂ sérica (por el aumento de las transcobalaminas I y III derivadas de los neutrófilos).
- Trombocitosis con alteración del funcionamiento plaquetario.
- En la médula ósea, se encontrará hiperplasia de las tres series, con predominio de la serie roja.
- Detección de JAK2V617F u otras mutaciones funcionalmente similares (JAK2 Exon 12).

Recordar

- A diferencia de la PV, la HPN y la LMC presentan cifras disminuidas de fosfatasa alcalina leucocitaria.

Fase gastada o de fibrosis postpolicitémica

Se produce una disminución progresiva de proliferación clonal, lo que se traduce en una **reducción progresiva del hematocrito**, hasta incluso ocasionarse anemia y una tendencia progresiva a la fibrosis medular. La transformación puede ocurrir de varios meses a varios años después del diagnóstico de policitemia vera.

Diagnóstico

La **Tabla 8.1** recoge los criterios diagnósticos de policitemia vera propuestos por la OMS en 2016 ▶ **MIR 23-24, 16**.

CRITERIOS	POLICITEMIA VERA	TROMBOCITEMIA ESENCIAL	MIELOFIBROSIS PRIMARIA
Criterios mayores	1. Hb > 16,5 g/dL (H) > 16 g/dL (M); o Hb > percentil 99 para edad, sexo o altitud de residencia; o Hb 17 g/dL (H) o > 15 g/dL (M) si está asociado con incremento basal de 2 g/dL no atribuible a corrección de ferropenia 2. Médula ósea hiper celular y panmielosis 3. Presencia de mutación JAK2V617F o similar	1. Recuento plaquetario mantenido $\geq 450 \times 10^3/\text{dL}$ 2. Médula ósea con proliferación de megacariocitos: aumentados en número, grandes y maduros. Aumento de otras series no significativo 3. No cumple criterios de la OMS para PV, MFP, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide 4. Presencia de JAK2V617F, mutación CALR o MPL	1. Proliferación de megacariocitos y atipia acompañando a fibrosis reticulínica o colágena en médula ósea; o en ausencia de fibrosis reticulínica, los cambios megacariocíticos deben estar acompañados por aumento de celularidad medular, proliferación granulocítica y descenso de eritropoyesis 2. No cumple criterios de la OMS para LMC, PV, SMD u otra neoplasia mieloide 3. Presencia de JAK2V617F u otro marcador clonal o no evidencia de fibrosis reactiva
Criterios menores	1. EPO sérica baja	1. Presencia de otro marcador clonal o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva	1. Leucoeritroblastosis 2. Aumento de la LDH sérica 3. Anemia 4. Esplenomegalia palpable 5. Leucocitosis > $11 \times 10^9/\text{L}$
Combinaciones para el diagnóstico	Los 3 criterios mayores Los 2 primeros criterios mayores + criterio menor	Los 4 criterios mayores o los 3 primeros criterios mayores + criterio menor	Los 3 criterios mayores + 1 menor

Tabla 8.1. Criterios diagnósticos de la OMS 2022, para las neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas.

Pronóstico

La principal causa de morbilidad en la PV son las complicaciones trombóticas y hemorrágicas. Por tanto, el objetivo principal del tratamiento de la PV es prevenir estos eventos cardiovasculares, sin incrementar el riesgo de transformación a mielofibrosis (10% a los 10 años) o a leucemia aguda (5% a los 10 años).

Se trata de una enfermedad, igual que en la TE, cuya única opción curativa sería el **trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos**, que **rara vez está indicado**, dado que con un correcto tratamiento presenta una mediana de supervivencia global de en torno a los 14 años.

Tratamiento

El tratamiento se hará estratificando a los pacientes en función de su riesgo trombótico, que puede ser bajo (< 60 años sin historia de trombosis) o alto (≥ 60 años y/o historia de trombosis).

Al referirse al tratamiento de la policitemia vera (Tabla 8.2 y Tabla 8.3), hay que distinguir entre:

- **Pacientes con PV de bajo riesgo.** La base del tratamiento es la **flebotomía** (sangrías), cuyo fin es alcanzar un hematocrito menos del 45% en hombres y menor del 42% en mujeres.
- **Pacientes con PV de alto riesgo.** Deben recibir tratamiento mielosupresor, en ocasiones asociado con flebotomía. La **hidroxiurea** es el tratamiento de elección actual entre los citostáticos. **Ruxolitinib** es el tratamiento de elección en pacientes con resistencia/intolerancia a hidroxiurea y en aquellos que presenten prurito incoercible. Además, mejora la sintomatología constitucional y disminuye la esplenomegalia.

Otros fármacos empleados en el tratamiento de la policitemia vera son:

- **Ácido acetilsalicílico.** A dosis bajas se usa en ambos grupos de riesgo, ya que protege frente a eventos cardiovasculares asociados a la PV.
- **Anagrelida** puede ser una opción en combinación con flebotomías, en el paciente joven con trombocitosis como único criterio para administrar tratamiento citorreductor.
- **Interferón α** es un agente no citotóxico preferible en pacientes menores de 50 años, mujeres en edad fértil y, puesto que no atraviesa la barrera placentaria, en situaciones que precisen citorreducción durante el embarazo.

CATEGORÍA DE RIESGO	FACTORES DE RIESGO	PV	TE
Bajo	Edad < 60 y no eventos cardiovasculares previos	Flebotomías + AAS a dosis bajas	Nada si ausencia de mutación JAK2, o AAS a dosis bajas
Medio	Factores de riesgo cardiovascular		AAS a dosis bajas
Alto	Edad > 60 y eventos cardiovasculares previos o hemorragias o plaquetas superiores a 1.500.000/μL	Mielosupresión y flebotomías AAS a dosis bajas	Mielosupresión (p. e. hidroxiurea) AAS a dosis bajas

Tabla 8.2. Tratamiento en función del riesgo para policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE).

CATEGORÍA DE RIESGO	EDAD > 60 AÑOS O HISTORIA DE TROMBOSIS	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR
Bajo	No	No
Intermedio	No	Sí
Alto	Sí	Irrelevante

Tabla 8.3. Estratificación del riesgo en PV y TE.

8.5. Mielofibrosis primaria

Concepto

La neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) cromosoma Philadelphia negativa está caracterizada por una proliferación predominante de megacariocitos y granulocitos en la médula ósea que se acompaña de un depósito reactivo de tejido conectivo fibroso y de hematopoyesis extramedular.

Etiopatogenia

La desregulación de células dendríticas medulares con producción de citoquinas causa inflamación y fibrosis.

Cuando la fibrosis medular es extensa, se provoca la emigración de las células germinales pluripotenciales de la médula ósea a otros órganos que albergaron tejido hematopoyético en el desarrollo ontogénico, como hígado y bazo, donde se establecen y forman colonias hematopoyéticas.

Es la neoplasia mieloproliferativa crónica más infrecuente y, como el resto de los procesos, suele tener una causa idiopática y aparecer en personas de edad media. En ciertas ocasiones, tiene una transformación leucémica.

Clínica

Los síntomas más habituales se derivan de la esplenomegalia (que, con frecuencia, es masiva) y de la insuficiencia medular (anemia, trombopenia e infecciones).

En fases más avanzadas, puede cursar con sintomatología constitucional fruto del estado hipermetabólico que origina la mieloproliferación. Hay posibilidad de dolor óseo (por lesiones osteocondensantes).

Diagnóstico

Dado que la enfermedad se caracteriza por una fibrosis medular y mielopitosis (ocupación de la médula normal), en sangre periférica es característica la presencia de reacción leucoeritroblástica (formas jóvenes de todas las series hematopoyéticas) y dacriocitos o hematíes en forma de lágrima. El diagnóstico (Tabla 8.1) se confirma mediante el estudio de la médula ósea.

Presenta un aspirado seco, en virtud de la fibrosis medular y una biopsia (Figura 8.2) que pone de manifiesto la fibrosis tanto reticulínica como colagénica. Hasta en la mitad de los pacientes existen alteraciones citogenéticas, fundamentalmente de cromosomas 7, 8 y 9.

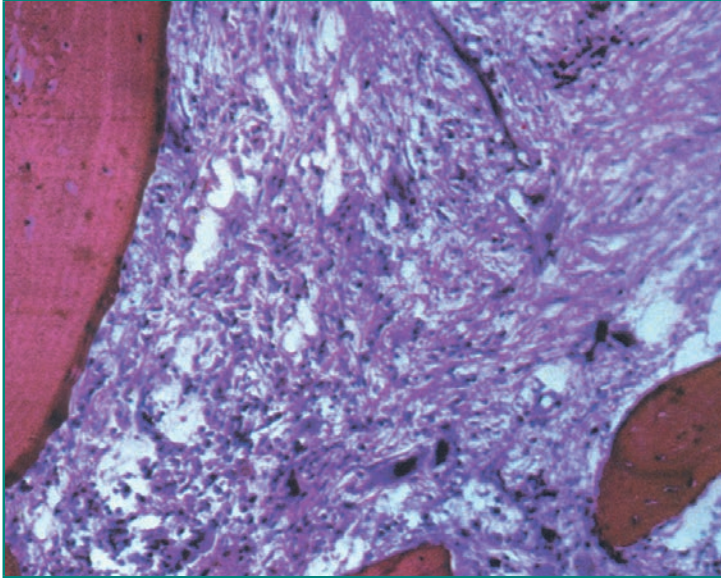


Figura 8.2. Mielofibrosis agnogénica: biopsia de médula ósea donde se observa el aumento de fibras colágenas.

Diagnóstico diferencial con otras mielofibrosis

Otros procesos, aparte de esta entidad, cursan con fibrosis medular importante. Entre los más frecuentes cabe destacar la leucemia aguda megacarioblástica (LAM-M7), la tricoleucemia o leucemia de células peludas, síndromes mieloproliferativos y linfoproliferativos (fundamentalmente la enfermedad de Hodgkin), metástasis medulares, tuberculosis, Paget óseo y mastocitosis.

Pronóstico y tratamiento

El único tratamiento curativo es el **trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos** en pacientes jóvenes y de alto riesgo (de progresión). Dada la gran variabilidad clínica de la enfermedad **no hay un estándar de tratamiento**. Si el paciente está asintomático (en torno a un 30% al diagnóstico) y no presenta datos de riesgo, es factible una observación clínica estrecha.

Cuando lo predominante es la anemia, puede darse soporte transfusional junto con agentes estimulantes de la eritropoyesis. Otras opciones posibles son los inmunomoduladores, el danazol y los esteroides.

Si predominan las manifestaciones hiperproliferativas, la hidroxiurea puede ser una opción inicialmente (pero puede agravar la anemia). Por lo general, se preferirá el uso de ruxolitinib (inhibidor de *JAK1* y *JAK2*), que ha demostrado una reducción significativa de la esplenomegalia y la mejoría de la sintomatología constitucional. Si este fracasa, otra opción es emplear fedratinib (inhibidor selectivo de *JAK2* y *FLT3*). Alternativas menos empleadas serían la esplenectomía o la irradiación esplénica.

Si bien la MF afecta fundamentalmente a personas de edad avanzada, no se descarta que aparezca a cualquier edad y acorta la supervivencia de los pacientes. Las principales causas de muerte son la evolución a leucemia aguda (20%), la progresión de la sintomatología constitucional, una infección, hemorragia y trombosis.

8.6. Trombocitosis o trombocitemia esencial

Concepto

Se trata de la neoplasia mieloproliferativa crónica más frecuente, en la que predomina la proliferación megacariocítica-plaquetaria. Clínicamente es una enfermedad muy similar a la policitemia vera.

Clínica

Más de la mitad de los pacientes están asintomáticos y la trombocitosis se descubre de manera ocasional. En el resto de los pacientes, se manifiesta fundamentalmente por fenómenos hemorrágicos y/o trombóticos (la manifestación más frecuente de oclusión microvascular es un dolor urente en manos, pies y dedos, denominado eritromelalgia ▶ **MIR 13-14, 31**).

Puede presentarse esplenomegalia, si bien esta es menos frecuente que en otros síndromes mieloproliferativos crónicos, como consecuencia de infartos esplénicos de repetición por la trombocitosis. Excepcionalmente, evoluciona hacia leucemia aguda y un 10% de los casos, a mielofibrosis a los 10 años.

Diagnóstico

Existen unos criterios diagnósticos de trombocitemia esencial propuestos por la OMS en 2022 (**Tabla 8.1**) ▶ **MIR 13-14, 32**.

Tratamiento

En el tratamiento de la TE y la PV (**Tabla 8.2**) hay que distinguir:

- **Pacientes con TE de bajo riesgo.** Los pacientes de bajo riesgo, sin factores de riesgo vascular y menores de 60 años, no precisan tratamiento. AAS a dosis baja si existe mutación *JAK2*.
- **Pacientes con TE de alto riesgo.** Deben recibir tratamiento mielosupresor hasta alcanzar un recuento plaquetario entre 400.000-450.000/dL. La **hidroxiurea** es el tratamiento de elección actual entre los citostáticos. AAS a dosis baja (excepto en trombocitosis extremas, ya que puede incrementar la tendencia al sangrado). Las indicaciones de interferón α , anagrelida y busulfán son las mismas que en la PV. La mediana de supervivencia es de 20 años (33 años en menores de 60 años).

8.7. Leucemia mieloide crónica

Concepto

La leucemia mieloide crónica (LMC) es la neoplasia de la célula madre hematopoyética que da lugar a la expansión clonal de células diferenciadas de estirpe mieloide, causada por la producción incontrolada de una proteína quinasas (BCR-ABL1) constitutivamente activada. Es la primera neoplasia en la que se identificó a un único oncogén como responsable del proceso neoplásico.

Epidemiología

Aparece en personas de 50-60 años de media, con ligera predominancia en el género masculino.

Etiopatogenia

La LMC está claramente relacionada con un marcador citogenético, el cromosoma Philadelphia, t(9;22), que aparece hasta en el 95% de los casos.

Clínica

Entre un 20-40% de pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico y se observa un aumento del recuento de leucocitos en un análisis de rutina.

La sintomatología típica comporta:

- **Hipermetabolismo.** Se presenta como astenia, pérdida de peso y sudoración nocturna.
- **Hepatoesplenomegalia.** Debido a la infiltración por granulocitos en distintos estadios de maduración.
- **Síndrome anémico progresivo.**

Diagnóstico

La leucemia mieloide crónica se diagnostica mediante:

- **Sangre periférica (Figura 8.3):**
 - **Hemograma.** Se encuentra con incremento de los glóbulos blancos en todas sus etapas madurativas (promielocitos, mielocitos y metamielocitos, predominantemente neutrófilos, pero también eosinófilos, basófilos, algunos blastos e incluso monocitos). Respecto a la serie roja, suele existir anemia normocítica normocrómica con un número no elevado de reticulocitos. La serie plaquetaria puede presentar desde trombopenia hasta trombocitosis.
 - **Bioquímica.** Es característica la disminución de algunas enzimas de los neutrófilos, como la fosfatasa alcalina leucocitaria y la mieloperoxidasa o lactoferrina.
- **Médula ósea.** Citomorfología característicamente hiper celular, con incremento de la relación mieloide/eritroide.
- **Citogenética.** Al diagnóstico, el 95% de los casos de LMC presentan la traslocación característica (9;22), que puede ser diagnosticada por hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) que detecta la t(9;22), técnicas de PCR que detectan el gen de fusión (*BCR/ABL1*)

► MIR 18-19, 101.

Recuerda

- Pueden existir algunos blastos en sangre en leucemias agudas mieloide y linfóide, LMC y SMD con exceso de blastos (AREB) y leucemia mielomonocítica crónica.

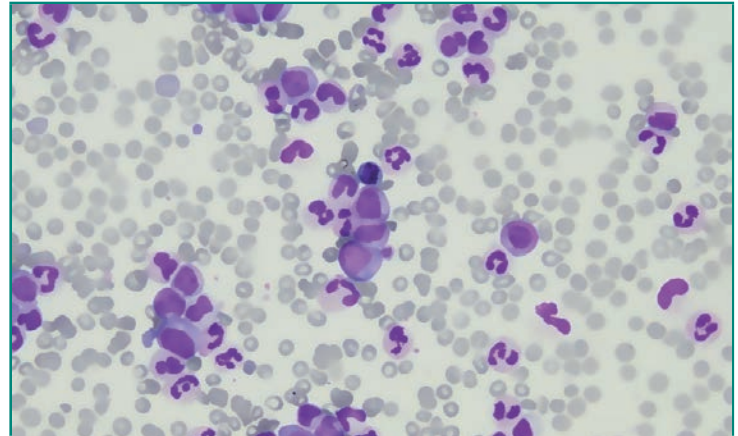


Figura 8.3. Leucocitosis a expensas de neutrófilos y desviación a la izquierda con presencia de formas inmaduras (bandas, promielocitos, blastos, etc.) en sangre periférica en paciente con leucemia mieloide crónica.

Fases

Se trata de una enfermedad bifásica o trifásica, con una fase inicial crónica indolente, seguida por una fase acelerada y una fase blástica, o ambas simultáneamente:

- **Fase crónica.** Muestra un aumento progresivo de la proliferación de serie blanca, acompañada de desdiferenciación o aparición de células inmaduras en sangre periférica. Todo ello se acompaña de anemia progresiva y hepatoesplenomegalia.
- **Fase acelerada.** Existe un incremento llamativo de la hepatoesplenomegalia, al mismo tiempo que infiltración de órganos por las células leucémicas; aumenta el porcentaje de células blásticas, tanto en la médula ósea como en la sangre periférica.
- **Fase blástica o fase de transformación a leucemia aguda (Figura 8.4).** Definida cuando el porcentaje de blastos en médula ósea o sangre periférica es superior al 20%. Durante la fase de transformación, que ocurre en el 80% de los pacientes, predomina la leucemia aguda de tipo no linfóide o mieloblástica. En un 25% de los casos, esta transformación puede ser en leucemia aguda linfoblástica. Presenta peor pronóstico que las leucemias agudas *de novo*. Aunque la fase blástica o transformación en leucemia aguda ocurre casi siempre en la médula ósea, excepcionalmente puede ser extramedular y originar tumores que reciben el nombre de sarcomas granulocíticos o cloromas.



Figura 8.4. La presencia de bastones de Auer en sangre periférica de un paciente con LMC puede indicar una transformación blástica.



■ Tratamiento

Imatinib es el medicamento más empleado en el tratamiento inicial de la leucemia mieloide crónica ▶ **MIR 16-17, 96**. El mesilato de imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-quinasa con un elevado porcentaje de respuestas hematológicas y citogenéticas (87% de las remisiones citogenéticas a los 5 años de terapia continuada, con una supervivencia global del 89%).

El mecanismo de **resistencia al imatinib** suele ser la mutación en la quinasa ABL. En estos casos, se utilizan inhibidores de segunda generación más potentes, como nilotinib, dasatinib o bosutinib; o de tercera generación, como ponatinib, que vence algunas resistencias a todos los anteriores (como la mutación *T315I* de ABL).

Cuando se produce resistencia a inhibidores de tirosina-quinasa en fase crónica o cuando hay una progresión a fase acelerada o blástica bajo tratamiento, está indicado el **trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos** (el único tratamiento curativo).

Recordar

- Los medicamentos de elección para tratar la LMC son los inhibidores de tirosina-quinasa.

■ Pronóstico

Son factores de peor pronóstico: edad avanzada, recuento muy elevado de leucocitos en sangre periférica, anemia grave, esplenomegalia gigante, alto porcentaje de blastos en médula y sangre, trombocitosis grave y aparición de nuevas alteraciones citogenéticas.

La **Tabla 8.4** resume los aspectos más relevantes de las neoplasias mieloproliferativas crónicas.

	PV	MF	TE	LMC
HEMATÍES	↑↑	↓	N	N o ↓
LEUCOCITOS	↑	↑ o ↓	N o elevado	↑↑↑
PLAQUETAS	↑	↑ o ↓	↑↑↑	↑ o ↓
FOSFATASA ALCALINA LEUCOCITARIA	↑↑	↑ o N	↑ o N	↓
FIBROSIS DE MÉDULA ÓSEA	±	+++	±	±
ESPLENOMEGALIA	+	+++	+	+++
CROMOSOMA PH	-	-	-	+
MUTACIÓN JAK2	+	+	+	-

LMC: leucemia mieloide crónica; MF: mielofibrosis primaria; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial.

Tabla 8.4. Neoplasias mieloproliferativas crónicas.

Casos clínicos

Un hombre de 55 años, asintomático, realiza su revisión rutinaria por diabetes *mellitus*. En la exploración física se detecta esplenomegalia. El hemograma muestra 45×10^9 leucocitos/L con neutrofilia, basofilia, eosinofilia y presencia de formas inmaduras mieloides, hemoglobina 14 g/dL y 480×10^9 plaquetas/L. ¿Cuál sería el estudio adecuado y el tratamiento si se confirma el resultado?

- 1) Reordenamiento *BCR/ABL* y vigilancia periódica.
- 2) Reordenamiento *BCR/ABL* y alotrasplante de progenitores hematopoyéticos.
- 3) Reordenamiento *BCR/ABL* e imatinib.
- 4) Mutaciones *JAK2* e hidroxiurea.

RC: 3

Mujer de 70 años, previamente bien, que acude al médico por episodio breve y autolimitado de alteración del lenguaje. En la exploración física se detecta esplenomegalia, siendo el resto normal. Antecedentes personales y familiares sin interés. Hemograma: Hct 40%, leucocitos 13.000/ μ L con fórmula normal; plaquetas 725.000/ μ L. ¿Qué diagnóstico, de los siguientes, le parece más probable?

- 1) Leucemia mieloide crónica.
- 2) Policitemia *vera*.
- 3) Leucemia linfática crónica.
- 4) Trombocitemia esencial.

RC: 4



09

Leucemia linfática crónica

Orientación MIR

Especial importancia para el caso clínico, el estadiaje y el tratamiento de la LLC. De la tricoleucemia hay que saber reconocer los aspectos más característicos.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 19-20, 105
- ▶ MIR 18-19, 99
- ▶ MIR 16-17, 98; MIR 16-17, 100
- ▶ MIR 15-16, 95
- ▶ MIR 13-14, 19; MIR 13-14, 20

Conceptos clave

- ⊙ Hallazgo casual de linfocitosis sanguínea: hay que pensar en leucemia linfática crónica (LLC).
- ⊙ La LLC es la leucemia crónica más frecuente en nuestro medio. Es una neoplasia de células B maduras inmunológicamente defectuosas.
- ⊙ Típicamente, la LLC presenta manchas de Gumprecht y marcadores CD5 (de célula T), CD19 y CD20 positivos (marcadores célula B).
- ⊙ La disregulación inmunitaria conlleva inmunodeficiencia humoral y fenómenos autoinmunitarios (anemia hemolítica por anticuerpos calientes).
- ⊙ En el curso de la enfermedad, la primera fase es asintomática con linfocitosis sanguínea. Posteriormente aparecen adenopatías, hepatoesplenomegalia, anemia y trombopenia, por ocupación medular.
- ⊙ No precisa tratamiento en estadio asintomático.
- ⊙ La tricoleucemia es una leucemia B con linfocitos “peludos”. Su tinción típica es la fosfatasa ácida resistente al tartrato y marcador CD25.

9.1. Concepto

La **leucemia linfática crónica (LLC)** es una **neoplasia monoclonal de linfocitos B, funcionalmente incompetentes**, con la vida media alargada, que se van acumulando de manera progresiva.

Presentan una concentración de inmunoglobulinas de superficie menor de lo normal y casi nunca secretan inmunoglobulina a la sangre, por lo que, a pesar de que el paciente presenta una gran cantidad de linfocitos B. Clínicamente se caracteriza por **inmunodeficiencia humoral**. Su etiología es desconocida.

La **transformación maligna** ocurre en la célula progenitora por alteraciones genómicas que aumentan la resistencia a la apoptosis. Por otra parte, la supervivencia y proliferación de la célula neoplásica dependen de estímulos realizados sobre el receptor de la célula B (BCR) por células del microambiente tisular (macrófagos, linfocitos T, células dendríticas). La **vía de señalización BCR** actúa a través de distintas quinasas (de Bruton o BTK, esplénica o SYK, ZAP70, quinasas de la familia Src y PI3K), que facilitan la supervivencia y proliferación celulares.

9.2. Epidemiología

Constituye en torno al 25% de las leucemias, y es la forma más frecuente de leucemia crónica en los países occidentales y de leucemia en personas de edad avanzada. Suele manifestarse en personas con una mediana de edad al diagnóstico de 70 años, y es más frecuente en hombres (1,7:1).

9.3. Clínica

La enfermedad pasa por varias **fases** en su evolución.

- **Inicialmente**, los pacientes están asintomáticos y puede hacerse el diagnóstico por un hallazgo casual de linfocitosis en sangre periférica.
- **Conforme progresa la enfermedad**, se producen síndrome anémico (por infiltración de la médula ósea), síntomas B (fiebre sin infección, pérdida de peso, sudoración nocturna), hepatoesplenomegalia e infiltración de órganos, sobre todo adenopatías.
- **En enfermedad avanzada**, los pacientes desarrollan trombopenia e infecciones de repetición como consecuencia de la inmunodeficiencia humoral.

Ocasionalmente, se pueden encontrar **anemias inmuno hemolíticas o trombopenias autoinmunitarias**, dado que la LLC es un trastorno en el que aparecen con frecuencia fenómenos inmunológicos ▶ **MIR 16-17, 98**.

La manifestación de la inmunodeficiencia humoral es la **hipogammaglobulinemia progresiva** que presentan los pacientes ▶ **MIR 16-17, 100**. Casi nunca aparecerá una gammapatía monoclonal en la sangre, ya que la célula de la que deriva la LLC es incapaz de secretar inmunoglobulinas al plasma.

A diferencia de la LMC, donde la fase de transformación es la norma, la transformación en la LLC es poco habitual. La mayoría de los pacientes fallecen por el propio tumor y por la situación de inmunodeficiencia humoral. En algunos casos, sin embargo, existe transformación de la LLC en otra entidad, como linfoma difuso de célula grande (situación que recibe el nombre de síndrome de Richter).

Otras transformaciones son la leucemia prolinfocítica (la más frecuente), la leucemia aguda linfoblástica y el mieloma múltiple, estas dos últimas muy infrecuentes. La leucemia prolinfocítica primaria suele ser más frecuente en personas de edad avanzada, cursa con gran esplenomegalia, con linfocitos de gran tamaño en sangre periférica y tiene peor pronóstico.

Recordar

- Aunque en otros procesos leucémicos crónicos pueden existir blastos en sangre (LMC y leucemia mielomonocítica crónica), la LLC JAMÁS tiene blastos en sangre (solo linfocitos maduros).

9.4. Diagnóstico

Se presenta como una **leucocitosis con linfocitosis absoluta de pequeño tamaño y morfología normal**. Una característica del frotis de sangre periférica es la presencia de las manchas de Gümprécht o sombras nucleares, generadas por la ruptura de las frágiles células leucémicas con la técnica ▶ **MIR 13-14, 19**.

■ Criterios diagnósticos

Se diagnostica la linfocitosis de linfocitos pequeños maduros igual o superior a 5.000/μL con expresión CD19, CD5, CD23, débil CD20 y CD79b, y monoclonalidad de cadena ligera. No se requiere estudio de médula ósea para el diagnóstico.

La existencia de citopenias sanguíneas por infiltración de médula ósea es diagnóstica independientemente de la cifra de linfocitos sanguíneos. Una cifra aislada de linfocitos menor de 5.000/μL se denomina linfocitosis B monoclonal.

■ Inmunofenotipo

Las células B de la LLC expresan habitualmente ▶ **MIR 18-19, 99**:

- **CD5**. Marcador "pan-T" expresado de manera aberrante en los linfocitos B de la LLC (linfocitos TC D5+ también se observan en el linfoma del manto).
- **CD19**. Marcador "pan-B", puesto que se trata de células B.
- **CD20**. Marcador de célula madura B de manera débil.
- **CD23**. Marcador de activación.
- **Expresión débil de inmunoglobulinas de superficie**. Habitualmente, IgM o IgM + IgD que son de carácter monoclonal.
- **ZAP-70**. Parte del receptor de célula T expresado aberrantemente e los linfocitos B de la LLC. Predice mal pronóstico.
- **CD38**. Se relaciona con la ausencia de mutación en la región variable de la cadena pesada de Ig (Ig VH) lo que indica mal pronóstico.

■ Alteraciones citogenéticas

Mediante estudio por FISH, se han descrito aberraciones genéticas en el 80% de los casos.



Las alteraciones citogénicas más frecuentes son:

- **Deleción del brazo largo del cromosoma 13 del(13q).** La más frecuente (55%). Indica buen pronóstico.
- **Deleción del brazo largo del cromosoma 11 del(11q).** Presente en el 25% de los casos. Indica mal pronóstico.
- **Deleción del brazo pequeño del cromosoma 17 del(17p),** donde se localiza el gen de p53. Presente en el 5-8% de los casos. Predice refractariedad a los regímenes de poliquimioterapia estándar.
- **Trisomía 12 y cariotipo normal.** Presente en el 10-12% de los casos. Definen un pronóstico intermedio.

Alteraciones moleculares

Las alteraciones moleculares son las siguientes:

- **TP53 mutado:** predice peor pronóstico, pobre respuesta a la quimioterapia y mejores resultados cuando se emplean inhibidores de:
 - BCR (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib).
 - BCL2 (venetoclax).
- **IGHV mutada:** confiere mejor pronóstico.

9.5. Estadificación

Se utilizan formas de estadificación específicas para esta enfermedad. Existen fundamentalmente dos, basadas en la evolución natural de la enfermedad (Tabla 9.1):

- La **clasificación de Rai**.
- La **estadificación de Binet o internacional**.

Clasificación de Rai

Esta clasificación tiene **cinco estadios**:

- **Estadio 0 (riesgo bajo).** Linfocitosis absoluta en sangre periférica y/o medula ósea.

- **Estadio I (riesgo intermedio).** Linfocitosis con adenopatías.
- **Estadio II (riesgo intermedio).** Linfocitosis más esplenomegalia y/o hepatomegalia (con o sin adenopatías).
- **Estadio III (riesgo alto).** Linfocitosis más anemia inferior a 11 g/dL de hemoglobina en varones y 10 g/dL en mujeres.
- **Estadio IV (riesgo alto).** Linfocitosis más trombopenia inferior a 100.000/mm³.

Estadificación de Binet o internacional

Esta estadificación tiene **tres estadios**:

- **Estadio A.** Leucemia sin anemia ni trombopenia, y con menos de tres áreas afectadas. Indica un pronóstico de vida media superior a 10 años.
- **Estadio B.** Leucemia sin anemia ni trombopenia, pero con tres o más áreas afectadas. Indica un pronóstico de vida media de unos 7 años.
- **Estadio C.** Leucemia con anemia y/o trombopenia. Indica un pronóstico de vida media de unos 2 años.

Las **áreas de estadificación** son **cinco**:

- **Tres adenopáticas:** **cervical, axilar e inguinal** (sea la afectación unilateral o bilateral).
- **Bazo.**
- **Hígado.**

9.6. Tratamiento

En una mayoría de pacientes, en fase inicial se prefiere vigilancia sin tratamiento, ya que la inmunquimioterapia no es curativa ▶ **MIR 19-20, 105; MIR 13-14, 20.**

Para **iniciar tratamiento** debe existir enfermedad activa y cumplirse, al menos, **uno de los siguientes criterios**:

ANEMIA		
Trombopenia	Características clínicas	Mediana de supervivencia en años
0 (riesgo bajo)	Linfocitosis en sangre Linfocitosis en médula ósea	> 10
I y II (riesgo intermedio)	Linfadenopatías Esplenomegalia ± Hepatomegalia	7
III y IV (riesgo alto)	Anemia Trombopenia	0,75-4
ESTADIFICACIÓN DE BINET		
Sistema	Características clínicas	Mediana de supervivencia en años
A	Menos de 3 áreas No anemia No trombopenia	12
B	Más de 3 áreas No anemia No trombopenia	7
C	Hemoglobina < 10 g/dL Plaquetas < 100.000/μL	2-4

Tabla 9.1. Clasificación de Rai y estadificación de Binet.

- **Evidencia de enfermedad medular progresiva** (anemia o trombopenia no autoinmunitarias).
- **Esplenomegalia**, progresiva o sintomática.
- **Adenopatías masivas**, progresivas o sintomáticas.
- **Linfocitosis progresiva** con aumento de más del 50% en 2 meses o duplicación del número de linfocitos en menos de 6 meses.
- **Anemia autoinmunitaria y/o trombopenia** que responde pobremente a corticoides.
- **Sintomatología constitucional**.

Una vez se confirma la necesidad de tratamiento, existen principalmente **tres estrategias terapéuticas**, que irán guiadas por el riesgo de la enfermedad y las preferencias del paciente por un tratamiento indefinido frente a uno temporal.

- **Inhibidores de la tirosina-quinasa de Bruton en monoterapia:** acalabrutinib o zanubrutinib. Se administran vía oral de manera indefinida en pacientes de alto riesgo ([del(17p)/mutTP53]).
- **Inhibidores de la tirosina-quinasa de Bruton en asociación con inhibidores de BCL2:** ibrutinib + venetoclax.
- **Inhibidor de BCL2 + anti-CD20:** ibrutinib + obinutuzumab. Opción para valorar en pacientes mayores de bajo riesgo.

El objetivo ideal del tratamiento de la LLC consiste en prolongar la vida del paciente sin que ello repercuta en su calidad de vida. Dicho esto, los pacientes recibirán tratamiento cuando cumplan los criterios de enfermedad activa.

El primer aspecto importante para destacar es que en todos los supuestos clínicos, las terapias dirigidas (inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton o iBTK) se posicionan por delante de la quimioterapia + anti-CD20. En función de las distintas alteraciones moleculares de los pacientes tenemos distintas opciones de tratamiento de primera línea.

Pacientes con del(17p) y/o mutación de TP53

Es el grupo de pacientes con peor pronóstico de los tres que se comentan en este texto. Se considera que los iBTK son la primera opción terapéutica en los pacientes con del(17p) y/o mutación de TP53, priorizando los de segunda generación (acalabrutinib o zanubrutinib) sobre ibrutinib.

Pacientes sin del(17p) ni mutación de TP53 pero con IGHV mutada

Globalmente, este grupo constituye el de mejor pronóstico. La recomendación es ofrecer en primer lugar una terapia combinada de duración fija, venetoclax-obinutuzumab o ibrutinib-venetoclax.

Pacientes sin del(17p) ni mutación de TP53 pero con IGHV no mutada

Este grupo de pacientes presenta un pronóstico intermedio. No puede establecerse una recomendación absoluta para todos ellos, pudiéndose usar iBTK de segunda generación (acalabrutinib) o combinaciones de venetoclax-obinutuzumab o ibrutinib-venetoclax como primera línea de tratamiento.

En la **Figura 9.1** se hace un resumen de los tratamientos de elección y las alternativas disponibles en primera línea.

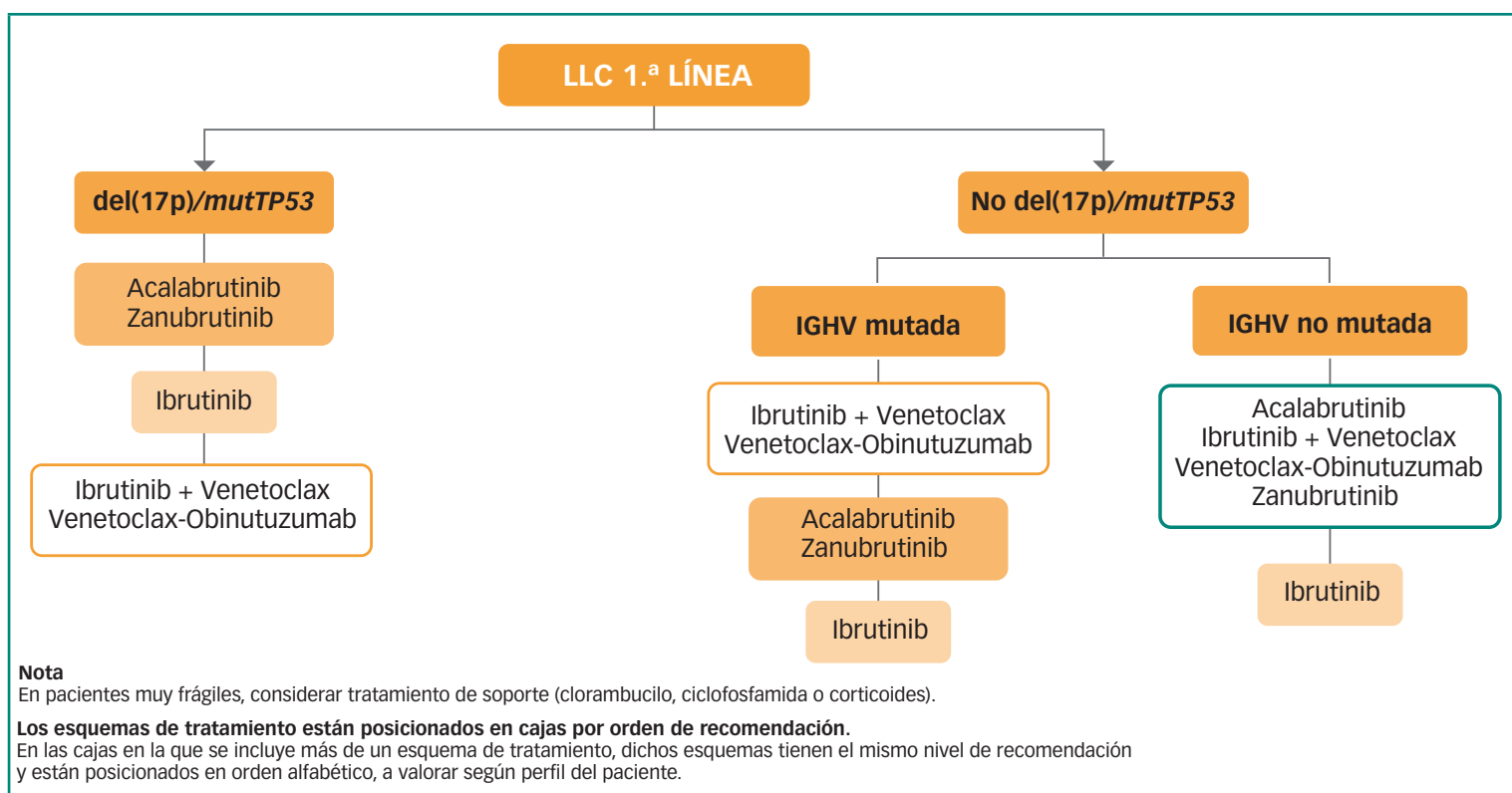


Figura 9.1. Tratamiento de primera línea de la GELLC (septiembre de 2023).
del: delección; IGHV: cadena pesada de inmunoglobulina; LLC: leucemia linfocítica crónica; mut: mutación.



9.7. Tricoleucemia, leucemia de células peludas o reticuloendoteliosis leucémica

Se trata de una forma especial de leucemia B que presenta muchas características particulares. Desde el punto de vista morfológico, las células presentan unas proyecciones citoplásmicas en forma de pelos, que dan nombre a la entidad (célula peluda o tricoleucocito).

Desde el punto de vista citoquímico, inmunológico y molecular, las células presentan como característica la tinción para fosfatasa ácida resistente al tartrato y marcadores "pan-B" (CD19, CD20, CD22) y antígenos poco frecuentes en linfocitos B como CD11c, CD25, CD103, CD123, y presentan mutación *BRAF*. Desde el punto de vista clínico, se trata de personas de edad media que cursan con pancitopenia (a diferencia de la mayoría de las leucemias, que cursan con incremento de células sanguíneas) y esplenomegalia progresiva hasta hacerse masiva con escasas adenopatías ► MIR 15-16, 95.

Recuerda

- La tricoleucemia y el mieloma múltiple no presentan adenopatías, a diferencia de la LLC y enfermedad de Hodgkin (típico en su presentación).

El diagnóstico se basa en el estudio de la sangre periférica y de la médula ósea, teniendo en cuenta que el aspirado medular es seco, como consecuencia de la intensa fibrosis medular acompañante al tumor. Por este

motivo, es imprescindible la realización de biopsia. Como características clínicas especiales, hay que recordar que hasta el 30% de los casos de tricoleucemia se asocian a una vasculitis, generalmente de tipo panarteritis nodosa y, que como complicación infecciosa frecuente, aparece la neumonía por *Legionella*.

Recuerda

- Ante esplenomegalias masivas con fibrosis medular, recordar la metaplasia agnógena y tricoleucemia; la primera con reacción leucoeritroblástica y la segunda, con pancitopenia.

En la **Tabla 9.2** aparecen las diferencias y similitudes que se pueden ver entre la tricoleucemia y la leucemia prolinfocítica.

	TRICOLEUCEMIA	LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA
Similitudes	Pocas adenopatías Esplenomegalia masiva	
Diferencias	Pancitopenia CD25+, FATR+ Asocia PAN y <i>Legionella</i>	Hiperleucocitosis Mal pronóstico Pocas manchas de Gumprecht

Tabla 9.2. Diferencias y similitudes entre la tricoleucemia y la leucemia prolinfocítica.

Tratamiento

La cladribina (2-clorodesoxiadenosina) es el fármaco de primera elección actualmente, con más del 70% de las remisiones completas mantenidas. También se emplean: pentostatina, fludarabina, rituximab y vemurafenib.

Casos clínicos

Paciente de 62 años, que acude al hospital remitido por hallazgo en una revisión rutinaria de un hemograma con leucocitos: 45.000/ μL , con 10% segmentados y 90% linfocitos de pequeño tamaño, núcleo redondeado y cromatina grumosa, sin nucleolos. Hb 12 g/dL, plaquetas 190.000/ μL , reticulocitos 1,5%. El paciente no relataba sintomatología alguna, salvo migrañas habituales. La exploración física no reveló anomalías. Las pruebas bioquímicas básicas (incluyendo LDH) se encontraban en límites normales. Una radiografía de tórax y una ecografía abdominal no mostraban alteraciones significativas. En la citometría de flujo sanguínea, el fenotipo inmunológico de los linfocitos de sangre periférica era inmunoglobulinas débiles + (cadenas μ y λ), CD19+, CD20+, CD5+, FMC7-, CD2-. El cariotipo no mostró anomalías citogenéticas en las metafases estudiadas. ¿Cuál es el diagnóstico?

- 1) Leucemia prolinfocítica fenotipo B.
- 2) Tricoleucemia.
- 3) Leucemia linfoide crónica.
- 4) Linfoma centrofolicular leucemizado.

RC: 3



10

Leucemias agudas

Orientación MIR

Tema complejo en el que lo más rentable es el tratamiento de la leucemia promielocítica, así como clínica y factores pronósticos.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 196
- ▶ MIR 20-21, 5
- ▶ MIR 19-20, 106

Conceptos clave

- Las leucemias agudas son neoplasias clonales originadas por mutaciones de la célula hematopoyética de la médula ósea, incapaz de madurar y diferenciarse. Por ello, se definen por una proporción de blastos en médula ósea $> 20\%$ o $> 10\%$ si además presentan anomalías genéticas características.
- Según la célula de origen, se dividen en mieloides (LAM), generalmente de peor pronóstico, y linfoides (LAL), típicas de la infancia.
- Su etiología es idiopática. Un pequeño porcentaje son secundarias a terapia (quimioterapia o radiación), síndromes (Down, Fanconi) o neoplasias hematológicas previas. Las leucemias secundarias tienen un peor pronóstico.
- En el hemograma se observa la presencia de citopenias de células maduras (anemia, neutropenia, trombopenia).
- ¡CUIDADO! Los recuentos de leucocitos pueden ser variables, desde leucocitosis a leucopenia (10% leucemias aleucémicas).
- Las alteraciones genéticas y moleculares cobran cada vez mayor importancia, con peso en la clasificación e implicaciones pronósticas, que marcan la intensificación del tratamiento.
- La leucemia promielocítica (antigua M3) se caracteriza por la $t(15;17)$ que transloca los genes *PML::RARA*. Se sospecha ante la presencia de bastones de Auer en los blastos y el ATRA debe instaurarse de manera precoz por el riesgo de CID. Tiene buen pronóstico.

10.1. Concepto y epidemiología

Las leucemias agudas son **enfermedades clonales malignas de las células hematopoyéticas de la médula ósea**. Los precursores hematopoyéticos (blastos) sufren mutaciones que alteran su proliferación y diferenciación e impiden la formación de células maduras y, por tanto, causan citopenias en sangre periférica.

El diagnóstico de leucemia aguda se establece cuando el **número de blastos en médula ósea es > 20% o > 10%** si, además, presenta mutaciones específicas características.

Corresponde al 3% de las neoplasias y podemos diferenciar **dos grupos** con distinta epidemiología:

- **Leucemia mieloide aguda (LMA)**. La mutación se produce en el precursor mieloide. Es una enfermedad típica de la edad adulta (mediana de edad 60 años).
- **Leucemia linfoblástica aguda (LLA)**. La mutación ocurre en el precursor linfóide. Es una enfermedad típica de la edad pediátrica (2-5 años, es el cáncer más frecuente de la infancia) y adultos jóvenes.

10.2. Etiología

La etiología es **desconocida** en la mayoría de los casos, aunque hay ciertas **condiciones que pueden favorecer su aparición**:

- **Radiación ionizante** (radioterapia).
- **Factores genéticos**. Se ha observado más incidencia en gemelos univitelinos. Además, los síndromes genéticos o de inestabilidad cromosómica también aumentan el riesgo (anemia de Fanconi, síndrome de Down, síndrome de Li-Fraumeni, etc.).
- **Factores químicos**. Exposición a tóxicos (benceno, tabaco) o quimioterapia como alquilantes (melfalán) o inhibidores de topoisomerasa (antraciclinas).
- **Factores infecciosos**, como VEB (LLA tipo Burkitt) o HTLV-1 (LLA-T).
- **Evolución clonal de enfermedades hematológicas previas**, como síndromes mielodisplásicos, neoplasias mieloproliferativas crónicas, anemia aplásica o hemoglobinuria paroxística nocturna. Suelen producir LA mieloide y tienen peor pronóstico.

10.3. Clínica

Son enfermedades con un **curso clínico agudo** (días o pocas semanas). Las manifestaciones clínicas se deben a la sustitución de la hematopoyesis normal por los blastos: síndrome anémico, infecciones y hemorragias o petequias. Además, los pacientes presentan un importante deterioro del estado general.

Los blastos pueden infiltrar otros tejidos y órganos: esplenomegalia, adenopatías (en formas linfoblásticas), timo (en linfoblásticas T), encías, o SNC (con síntomas neurológicos, fundamentalmente linfoblásticos o mieloides monocíticos o mielomonocíticos) (**Figura 10.1**).

Hay que destacar que en la LMA promielocítica (antigua M3), además, es característica la coagulación intravascular diseminada (CID), aunque no es exclusiva de esta entidad y es potencialmente mortal, sobre todo debido al alto riesgo hemorrágico (en SNC). Responde de manera rápida al inicio de tratamiento con ácido transretinoico, que debe instaurarse con prontitud.



Figura 10.1. Leucemia aguda: infiltración gingival.

10.4. Clasificación

■ Leucemia mieloide aguda

Producida desde un **precursor mieloide** (origina eritrocitos, plaquetas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos).

La nueva clasificación de la OMS (2022) recoge tanto la **anomalía genética** que define la leucemia como la **morfología que presenta el blasto** (similitud con la antigua clasificación de la FAB, que era puramente morfológica).

En la **Tabla 10.1** se pueden consultar los principales marcadores inmunofenotípicos de cada línea.

FACTOR	FAVORABLE	DESFAVORABLE
Edad	Niños 1-9 años Adultos 15-30 años	Niños < 1 año; > 9 años Adultos > 30 años
Leucocitos	< 50.000/mm ³	> 50.000/mm ³
Infiltración SNC	No	Sí
Citogenética	Hiperploidía > 50 t(12;21) del 9p	Hipoploidía, t(9;22), cariotipo complejo, t(4;11), MLL, t(1;19), -7/+8
Respuesta al tratamiento en día +14 inducción	Rápida (blastos < 5%)	Lenta (blastos > 5%)
Enfermedad residual mínima	Negativa después de inducción y consolidación	Positiva tras inducción o en cualquier punto posterior

Tabla 10.1. Criterios pronósticos de la LMA.

LMA con alteraciones genéticas definidas

Estas **alteraciones genéticas** pueden ser:

- Leucemia promielocítica aguda con fusión *PML::RARA* [t(15;17)] (antigua M3).
- Leucemia mieloide aguda con fusión *RUNX1::RUNX1T1* [t(8;21)].
- Leucemia mieloide aguda con fusión *CBFB::MYH11* [t(16;16) o inv(16)].
- Leucemia mieloide aguda con fusión *DEK::NUP214*.
- Leucemia mieloide aguda con fusión *RBM15::MRTFA*.
- Leucemia mieloide aguda con fusión *BCR::ABL1*.
- Leucemia mieloide aguda con reordenamiento *KMT2A*.



- Leucemia mieloide aguda con reordenamiento *MECOM*.
- Leucemia mieloide aguda con reordenamiento *NUP98*.
- Leucemia mieloide aguda con mutación *NPM1*.
- Leucemia mieloide aguda con mutación *CEBPA*.
- LMA relacionada a mielodisplasia.
- LMA con otras alteraciones genéticas definidas.

El diagnóstico de LMA puede establecerse si el paciente presenta > **10% de blastos en médula ósea** y alguna de estas **alteraciones genéticas** (salvo *CEBPA* y *BCR::ABL*, en cuyo caso los blastos deben ser > 20%).

LMA definida por diferenciación (correspondencia con clasificación de la FAB)

Pueden ser:

- Leucemia mieloide aguda con mínima diferenciación (M0).
- Leucemia mieloide aguda sin maduración (M1).
- Leucemia mieloide aguda con maduración (M2).
- Leucemia basófila aguda.
- Leucemia mielomonocítica aguda (M4).
- Leucemia monocítica aguda (M5).
- Leucemia eritroide aguda (M6).
- Leucemia megacarioblástica aguda (M7).

Neoplasias mieloides secundarias

Las neoplasias mieloides secundarias pueden ser:

- Neoplasias mieloides **secundarias a la terapia citotóxica**. Deben cumplir los criterios de LMA y, además, una exposición previa a tratamientos citotóxicos. Tienen peor pronóstico y suelen tener asociadas mutaciones en *TP53*.
- Neoplasias mieloides **secundarias a la predisposición germinal**. Alteraciones genéticas predisponentes comentadas anteriormente.

Leucemia linfoblástica aguda

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es producida desde un **precursor linfóide B** (más del 80% de los casos) o T. Hay varios tipos de clasificaciones, como veremos a continuación.

Clasificación de la OMS 2022

La OMS 2022 clasifica la **leucemia linfoblástica aguda (LLA)** en:

- **LLA de precursores B:**
 - LLA de precursores B no especificada.
 - LLA B con alteraciones genéticas recurrentes:
 - *t(9;22): BCR::ABL; BCR::ABL1 like; t(v;11q23): reordenamientos en KNMT2A; t(1;19): E2A::PBX1; t(11;21): ETV6::RUNX1; ETV6::RUNX1 like t(5;14); LLA hiperhiploide; LLA hipoploide; iAMP21; TCF3::PBX1; IGH::IL3; TCF3::HLF.*
- **LLA de precursores T:**
 - LLA T no especificada.
 - LLA early-T.
- **LLA de células T y NK:**
 - Leucemia prolinfocítica T.
 - Leucemia de células T grandes granulares.

- Leucemia de células NK grandes granulares.
- Leucemia T del adulto.
- Leucemia agresiva de células NK.

Clasificación inmunofenotípica

Inmunofenotípicamente, las LLA se clasifican en función del **estadaje madurativo de la célula leucémica**, con algunos marcadores comunes para toda la estirpe (B o T). Más tarde, van ganando o perdiendo marcadores y dan lugar, fenotípicamente, a las **distintas entidades**:

- **LLA de estirpe B** (positivos para marcadores de células B: CD19, CD79a):
 - Pro-B.
 - Pre-B común.
 - Pre-B.
 - B madura (*Burkitt-like*).
- **LLA de estirpe T** (positivas para marcadores de células T: CD7):
 - Precursores T.
 - *Near* precursores T.
 - Pro-T.
 - Pre-T.
 - Cortical.
 - Madura.

10.5. Diagnóstico

Datos de laboratorio

Se objetivan **citopenias** (anemia, trombopenia, neutropenia) y presencia de blastos en sangre periférica, aunque entre el 10-20% de las leucemias pueden presentarse sin blastos en sangre periférica (leucemia aleucémica). Por ello, globalmente el recuento leucocitario puede ser bajo, normal o alto (pero a expensas de blastos).

A todo paciente con pancitopenia se le debe realizar un frotis. Hay que buscar formas inmaduras (blastos) y, en especial, promielocitos (con granulación citoplasmática y bastones de Auer) (**Figura 10.2**), ya que si nos encontramos ante una leucemia promielocítica hay que administrar ácido transretinoico lo antes posible.

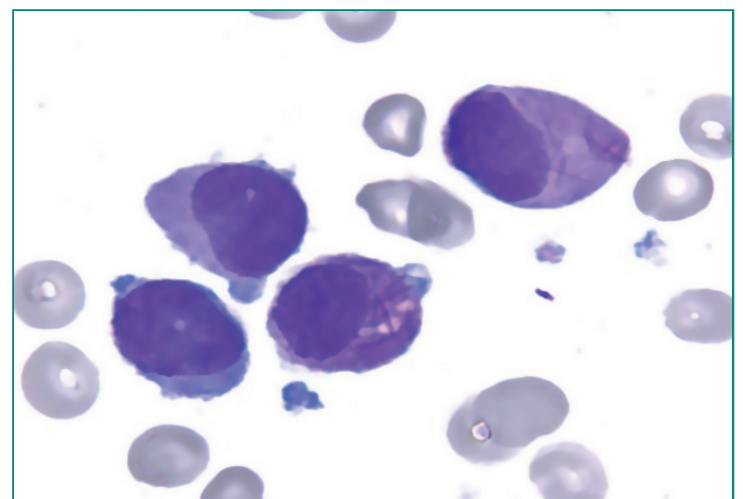


Figura 10.2. Promielocitos de la leucemia aguda promielocítica.

Además, en pacientes con alta carga de enfermedad pueden presentarse datos de síndrome de lisis tumoral (elevación de LDH, ácido úrico y alteraciones iónicas), y en la leucemia promielocítica es posible evidenciar coagulopatía con alargamientos de los tiempos de coagulación, descenso del fibrinógeno y aumento del dímero D.

Recuerda

- Mientras que en las leucemias crónicas siempre hay leucocitosis, en las leucemias agudas el número de leucocitos es variable.

Médula ósea

En el aspirado de médula ósea y la citomorfología (aspecto del blasto) orientan al tipo de leucemia aunque, después, la inmunohistoquímica (CD que exprese) y las alteraciones genéticas y moleculares ayudarán a establecer el diagnóstico definitivo.

El diagnóstico de la patología oncohematológica se realiza integrando esta información y las nuevas clasificaciones reflejan la importancia de esto, ya que tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas.

- Citomorfológica.** Médula hiper celular con presencia > 20% de blastos o >10% de blastos y mutaciones específicas, que desplazan el resto de las series hematopoyéticas. En ocasiones, el exceso de blastos puede hacer que la médula esté “empaquetada” (aspirado seco) y sea precisa una biopsia de médula ósea. Morfológicamente, los blastos mieloides suelen tener granulación citoplasmática que se tiñe con mieloperoxidasa o estera, y en algunas formas son característicos los bastones de Auer (sobre todo en la promielocítica) ▶ MIR 20-21, 5. Los blastos linfoides pueden variar de tamaño y, a veces, presentar vacuolización citoplasmática (típica de la LLA-B madura, Burkitt-like).
- Inmunohistoquímica.** Expresión de distintos antígenos de superficie (CD) que ayudan a orientar la estirpe leucémica. En la Tabla 10.2 se muestran los principales marcadores.
- Cariotipo y FISH.** Evidencia anomalías citogenéticas: número total de cromosomas, grandes deleciones o inserciones y traslocaciones. Las translocaciones más características de las LMA son: t(8;21) de la mieloblástica; t(15;17) de la promielocítica, que transloca los genes *PLMR::RARA*; inv(16) o t(16;16), de la eosinofílica. Todas estas confieren un buen pronóstico. Por otro lado, el cariotipo complejo (tres o más alteraciones cromosómicas), o monosomías, se asocia con pronóstico adverso. En la LLA, la t(9;22) del cromosoma Philadelphia, que transloca los genes *BCR::ABL*, confiere pronóstico adverso y la t(8;14), reordena *C-MYC* y es característica de la LLA tipo Burkitt (Figura 10.3). En cuanto a las alteraciones citogenéticas numéricas, la hiperploidía de más de 50 cromosomas se asocia con pronóstico favorable y la hipoploidía, con peor pronóstico.
- Estudios moleculares.** Mediante técnicas de PCR o paneles de sistemas genómicos (NGS) se pueden buscar alteraciones en genes específicos, que, en ocasiones, se corresponden con los hallazgos encontrados en el cariotipo o el FISH. En la LMA han cobrado importancia en los últimos años mutaciones en *NPM1* y *CEBPA* (porque confieren buen pronóstico) o mutaciones en *FLT3* o *IDH* (por ser dianas subsidiarias de tratamiento dirigido con inhibidores).

MARCADORES DE LÍNEA (DIAGNÓSTICO INICIAL DE LÍNEA EN LEUCEMIAS)	
MPO (mieloperoxidasa)	Línea mielóide
CD3 citoplasmático	Línea linfóide T
CD19, CD22 citoplasmático	Línea linfóide B
Marcadores inmaduros (diagnóstico de leucemia aguda)	
TdT+	LLA-B y LLA-T
CD34+	LLA-B y LLA-T/LMA
MARCADORES LINFOIDES T/LINFOPROLIFERATIVOS T	
CD2, CD3, CD5, CD7	Células linfoides T/linfomas T ocasionalmente pierden la expresión de alguno de ellos Hay que recordar que CD5 se expresa de forma aberrante en dos procesos B: leucemia linfática crónica y linfoma del manto
CD4	T cooperador
CD8	T supresor
MARCADORES LINFOIDES B/LINFOPROLIFERATIVOS B	
CD19, CD20, CD22	Células linfoides B/síndromes linfoproliferativos B CD20 implica linfocito B maduro
CD23	Leucemia linfática crónica
CD103/CD11c/CD25	Tricoleucemia
FMC-7; CD79b	Síndromes linfoproliferativos B; hay que recordar que son negativos en LLC-B
CD10	LLA-B común o CALLA+ y linfoma folicular
CD30	Linfoma de Hodgkin (también CD15+) y linfoma anaplásico ALK+
MARCADORES NATURAL KILLER/CITOTÓXICOS	
CD16/CD56/CD57	Células normales y procesos linfoproliferativos NK/citotóxicos
MARCADORES MIELOIDES	
CD117+	Marcador inmaduro. LMA-M0, M1, M2, M3
CD13, CD33	Todas las variantes de LMA
CD15	Marcador mielóide granulomonocítico maduro LMA-M2, M4, M5
CD11b, CD14	Marcador monocítico maduro LMA-M4, M5
Glicoforina	Marcador eritroide LMA-M6
CD41, CD42a, CD61	Marcador megacariocítico LMA-M7
MARCADORES DE CÉLULA PLASMÁTICA	
CD38+, CD138+	Mieloma múltiple y linfoma linfoplasmocitoide

LAL: leucemia aguda linfóide; LAM: leucemia aguda mielóide.

Tabla 10.2. Marcadores en los síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos.

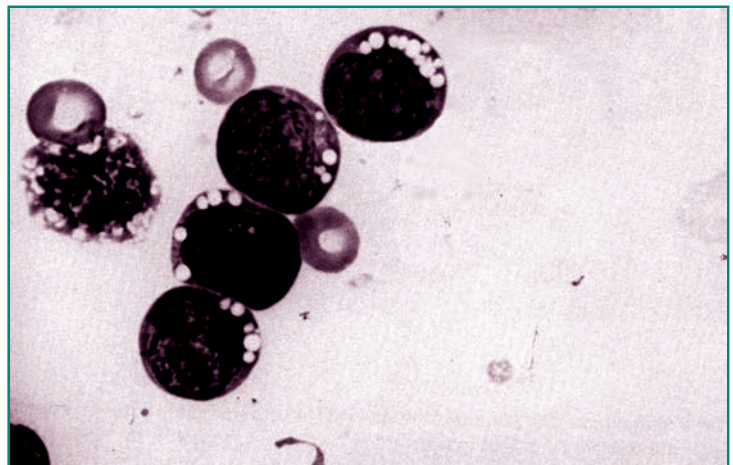


Figura 10.3. Leucemia linfoblástica aguda tipo Burkitt (vacuolas).



10.6. Pronóstico

Los factores pronósticos desfavorables en la LMA son edad avanzada (> 60 años), mal estado general (escala del Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] > 2), leucocitosis al diagnóstico > 50.000/mm³, alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, LMA secundarias y no alcanzar la remisión completa con el primer ciclo de inducción. La **respuesta al tratamiento** es la variable pronóstica más importante.

Las **alteraciones genéticas** y el **estado mutacional** son importantes factores pronósticos y existen varias clasificaciones de riesgo, entre las que destaca la de la European Leukemia Net. Simplificadamente, las **alteraciones más significativas** son las siguientes:

- **Pronóstico favorable:** mutación en *CEBPA*, mutación en *NPM1* SIN mutación en *FLT3*, t(8;21), inv(16) o t(16;16).
- **Pronóstico desfavorable:** inv(3) o t(3;3), t(6;9), t(v;11), alteraciones de displasia genéticas y moleculares (-5, 5q-, -7, 17p-, t(9;22), *TP53*, *RUNX1*, *SRSF2*, *ASXL1*, etc.) y el cariotipo complejo.
- **Pronóstico intermedio:** para el resto de las alteraciones.
- Los pacientes con pronóstico favorable tienen una supervivencia media a los dos años del 70%, mientras que los de pronóstico adverso, del 50%.

Recuerda

- Las LMA secundarias (tanto a tratamiento como a otras enfermedades hematológicas) tienen peor pronóstico. Los marcadores de alto riesgo citogenético y molecular de los SMD también son aplicables a las LMA.

En cuanto a las LLA, de acuerdo con los factores pronósticos (Tabla 10.3) se establecen dos grupos de riesgo: estándar y alto riesgo. La respuesta al tratamiento es la variable pronóstica más importante.

CARACTERÍSTICA	FAVORABLE	DESFAVORABLE
Edad (años)	15-40 años < 1 año	> 50 años 1-9 años
Leucocitos	< 30.000	> 30.000 (LLA-B) > 50.000 (LLA-T)
Fenotipo		Early pre-T, Pro-T, Pro-B
Citogenética/Biología molecular	Hiperploidía > 50 cromosomas	Hipoploidía < 40 cromosomas t(4;11), t(9;22): <i>BCR::ABL</i> (<i>BCR-ABL-like</i>), cariotipo complejo, <i>TP53</i> , <i>IKZF1</i>
Respuesta al tratamiento (al mes)	Rápida	Lenta
Extensión		Infiltración al SNC (en LLA pediátricas)
Enfermedad residual	< 0,01% de blastos tras inducción y consolidación	> 0,01% de blastos tras inducción y consolidación

Tabla 10.3. Criterios pronósticos de la LLA.

La LLA de riesgo estándar tiene una supervivencia libre de progresión (SLP) del 60-70% a los 5 años y del 40-50% en los pacientes de alto riesgo. En la infancia tiene una SLP del 90%.

10.7. Tratamiento

El tratamiento de las leucemias agudas tiene como finalidad la remisión completa de la enfermedad. Se considera remisión completa la desaparición de signos y síntomas de enfermedad, la presencia de porcentaje de blastos en médula ósea normal (< 5%) y la recuperación de la hematopoyesis normal sin citopenias ni blastos circulantes.

Actualmente, se incorporan técnicas moleculares (si hay alteraciones al diagnóstico) e inmunofenotípicas para detectar la presencia de enfermedad residual, que ha demostrado tener importancia pronóstica y conlleva decisiones en cuanto a una intensificación del tratamiento.

La evolución de una leucemia aguda es muy rápida por lo que el tratamiento debe comenzarse precozmente. Es importante el tratamiento de soporte durante la quimioterapia y la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en pacientes con alta carga de enfermedad ▶ MIR 23-24, 196.

■ Tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica

El tratamiento de la LMA contempla:

1. **Inducción a la remisión:**
 - **Quimioterapia intensiva:** con esquemas que combinen antraciclinas (idarubicina o daunorubicina) y citarabina (esquema "3+7"). Es posible añadir fludarabina (esquema FLAG-IDA).
 - **Terapias dirigidas:** a lo anterior se pueden añadir fármacos que actúan sobre mutaciones específicas que posea el paciente, como midostaurina o quizartinib en mutaciones de *FLT3*, gemtuzumab en mutaciones de CBF o ivosidenib en mutaciones en *IDH*.
2. **Consolidación.** Esquemas similares a la inducción o únicamente con citarabina a altas dosis.
3. **Intensificación:**
 - LMA de buen pronóstico (citogenética favorable, *NPM1*, *CEBPA*): citarabina a altas dosis o trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
 - LMA de pronóstico desfavorable (por genética o enfermedad residual positiva tras inducción): trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
4. **Mantenimiento.** En algunos pacientes si presentan dianas subsidiarias de tratamiento con inhibidores específicos o con azacitidina (hipometilante) en pacientes de mal pronóstico.

En pacientes no candidatos a trasplante o tratamiento intensivo (mayores de 70 años o con comorbilidades) se usan esquemas similares con dosis menores de quimioterapia o la combinación de azacitidina y venetoclax (inhibidor de BCL-2).

Recuerda

- Venetoclax es un inhibidor de BCL-2 con un uso creciente en hematología. Está indicado en SMD de alto riesgo y en LMA en pacientes no candidatos a trasplante, o en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la LLC.

En el tratamiento de la leucemia aguda promielocítica (antigua M3) lo más importante es el inicio precoz del ácido transretinoico (ATRA) para favorecer la diferenciación del promielocito y evitar la CID, y a ese fármaco se le añade trióxido de arsénico (ATO) ► **MIR 19-20, 106.**

Las antraciclinas (idarubicina) se emplean en pacientes intolerantes al ATO o de alto riesgo (> 10.000 leucocitos/ μ L). Debe monitorizarse la enfermedad residual con PCR de la proteína *PML/RAR*, si hay persistencia o recidiva se puede practicar trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de rescate. Los pacientes sin mutaciones de mal pronóstico tienen una supervivencia > 90%.

■ Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda

El tratamiento de la LLA contempla:

1. **Inducción a la remisión.** Quimioterapia intensiva con la combinación de vincristina, prednisona, L-asparaginasa y antraciclinas.
2. **Consolidación.** Con citarabina, metotrexato u otros fármacos.

3. **Profilaxis de SNC.** La LLA tiene alto riesgo de recidiva en SNC, por lo que se debe administrar neuroprofilaxis con quimioterapia intratecal (metotrexato, citarabina y esteroides) en cada ciclo. Esto ha reducido las recidivas en SNC del 50% a menos del 3%.
4. **Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.** En los pacientes de alto riesgo genético o molecular o que mantengan enfermedad residual positiva tras los ciclos de inducción o consolidación.
5. **Mantenimiento.** Por el alto riesgo de recaída se realiza tratamiento de mantenimiento durante 2 años con 6-mercaptopurina y metotrexato.

En la LLA Philadelphia positiva t(9;22) se debe asociar imatinib u otros inhibidores de tirosina-quinasa, ya que mejoran la supervivencia de los pacientes. Asimismo, se está incorporando la inmunoterapia en distintas fases del tratamiento (como blinatumomab o inotuzumab). En pacientes en recaída se puede usar la terapia CAR-T anti-CD19 (en LLA-B).

Recordar

- La profilaxis de recaída en SNC con quimioterapia intratecal debe realizarse en LLA y en linfoma de Burkitt.

Casos clínicos

Un paciente de 42 años consulta por cansancio gingivorragias y petequias. Se realiza analítica en la que destaca: hemoglobina de 7 g/dL, plaquetas de 5.000/ μ L y leucocitos de 1.500/ μ L con neutropenia absoluta. Se remite para estudio hematológico urgente, realizándose un aspirado de medula ósea en el que se observa una infiltración masiva por elementos inmaduros con núcleo hendido y numerosas astillas y bastones de Auer en el citoplasma. La citogenética muestra t(15/17). ¿Cuál es el diagnóstico de este paciente?

- 1) Leucemia mieloide crónica.
- 2) Leucemia aguda promielocítica.
- 3) Leucemia aguda linfoblástica.
- 4) Leucemia linfocítica crónica.

RC: 2

Un niño de 5 años ingresa por astenia reciente, cefaleas, vómitos y alteración de visión en los últimos días. En la exploración física esta afebril, con tendencia al sueño, pálido y no hay organomegalias. El hemograma presenta leucocitos 2.500/ μ L, hemoglobina 8 g/dL, plaquetas 60.000/ μ L. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- 1) Leucemia aguda monoblástica.
- 2) Leucemia aguda promielocítica.
- 3) Leucemia prolinfocítica.
- 4) Leucemia aguda linfoblástica.

RC: 4



Linfoma de Hodgkin

Orientación MIR

La anatomía patológica, el estadiaje de Ann-Arbor-Cotswolds y el tratamiento son los aspectos más rentables de este tema.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 149
- ▶ MIR 19-20, 8
- ▶ MIR 16-17, 5
- ▶ MIR 14-15, 84
- ▶ MIR 13-14, 109

Conceptos clave

- ⊙ Neoplasia de linfocitos B activados del centro germinal linfoide (células Reed-Sternberg y sus variantes: lacunar y Hodgkin).
- ⊙ Presentan marcadores CD15 y CD30 o Ki-1.
- ⊙ Clínica inicial: adenopatías (generalmente supradiafragmáticas) en personas jóvenes. Ocasionalmente esplenomegalia y síntomas B (pérdida de peso, sudoración profusa, fiebre tumoral).
- ⊙ Característico Hodgkin: diseminación linfática por contigüidad (a diferencia de LNH).
- ⊙ El diagnóstico del linfoma se define por biopsia ganglionar para ver la arquitectura y definir tipo.
- ⊙ Esclerosis nodular: la más frecuente. Es la segunda de mejor pronóstico. La única más frecuente en mujer. Presentación de masa mediastínica. "Esclerosis nodular = célula lacunar".
- ⊙ Predominio linfocítico: mejor pronóstico. Depleción linfocitaria: peor pronóstico.
- ⊙ Celularidad mixta: proporción similar de células neoplásicas y reactivas. Estadios avanzados al diagnóstico.
- ⊙ Es conveniente aprenderse la clasificación de Ann-Arbor-Cotswolds con la **Figura 11.3** y la **Tabla 11.1**.
- ⊙ Tratamiento: QT con o sin RT. Trasplante autólogo (a diferencia de leucemias) si no hay buena respuesta o en recidivas.

El **linfoma de Hodgkin (LH)** es una **neoplasia linfoide monoclonal de origen B**, cuya célula neoplásica característica es la **célula de Reed-Sternberg**. Constituye el 1% de todas las neoplasias y es más frecuente en varones.

Presenta una curva bimodal para la edad, con un primer pico de incidencia entre la segunda y la tercera décadas y un segundo pico hacia los 60 años. La variedad histológica de esclerosis nodular se presenta con preferencia en el primer pico de incidencia y es más frecuente en mujeres.

La **etiología** es **desconocida**. En la forma clásica de linfoma de Hodgkin, el virus de Epstein-Barr (VEB) parece tener algún papel etiopatogénico, ya que con frecuencia (aproximadamente en la mitad de los casos) se demuestra infección por VEB de las células neoplásicas mediante la tinción inmunohistoquímica de proteínas del virus (*LMP1* y *EBNA*).

Además de la infección por VEB, la infección por VIH también se relaciona con el LH. Los pacientes con infección por VIH tienen hasta diez veces más posibilidades de tener LH que la población general a pesar de la terapia antirretroviral.

11.1. Anatomía patológica. Clasificación

■ Célula de Reed-Sternberg

El linfoma de Hodgkin se define por la presencia de **células de Reed-Sternberg en biopsia**, si bien hay que tener en cuenta que la morfología celular no es patognomónica de la enfermedad. La célula de Reed-Sternberg se considera que es un linfocito B activado del centro germinal.

Presenta como marcadores característicos el **CD15** y el **CD30** o **Ki-1**. Morfológicamente, son células grandes, con abundante citoplasma y núcleo bilobulado con grandes nucléolos que se tiñen intensamente de azul con Giemsa (**Figura 11.1**) ▶ MIR 16-17, 5.

Como variante de la célula de Reed-Sternberg, se encuentran la **célula de Hodgkin**, variante mononuclear de la anterior y la **célula lacunar**, variante en la enfermedad de tipo esclerosis nodular. Además de estas células, en la biopsia de la enfermedad de Hodgkin se encuentra un fondo inflamatorio no neoplásico compuesto por linfocitos pequeños reactivos, histiocitos, células plasmáticas, leucocitos neutrófilos y eosinófilos.

■ Clasificación de la OMS del linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin variedad predominio linfocítico nodular

Neoplasia linfoide B que se caracteriza por **crecimiento nodular** y cuya célula tumoral característica es la **célula L-H** o **“en palomita de maíz”**. Esta célula presenta fenotipo B (CD45, CD20) y carece de marcadores CD15 y CD30, situación inversa a la célula de Reed-Sternberg de las formas clásicas. Se presenta, sobre todo, en varones entre 30-50 años y habitualmente en estadios localizados I y II. No tiene relación con el VEB. Es de crecimiento lento y, con frecuencia, tiene recidiva local.

Desde 2022, algunos autores incluyen este tipo de linfoma dentro de la clasificación de los **linfomas no Hodgkin B** por sus diferencias clínicas y biológicas con el LH clásico y su cercanía a algunos linfomas no Hodgkin B.

Linfoma de Hodgkin clásico

En la forma clásica del linfoma de Hodgkin, se reconocen **cuatro variantes histológicas (Figura 11.2)**:

- **Predominio linfocítico** (5-15% de los casos). Es el de mejor pronóstico y, por lo general, afecta a personas de edad media. Histológicamente, se caracteriza por células tumorales de Reed-Sternberg y de Hodgkin salpicadas sobre un fondo compuesto por linfocitos pequeños reactivos. No se suele acompañar de síntomas B y se presenta en estadios localizados.

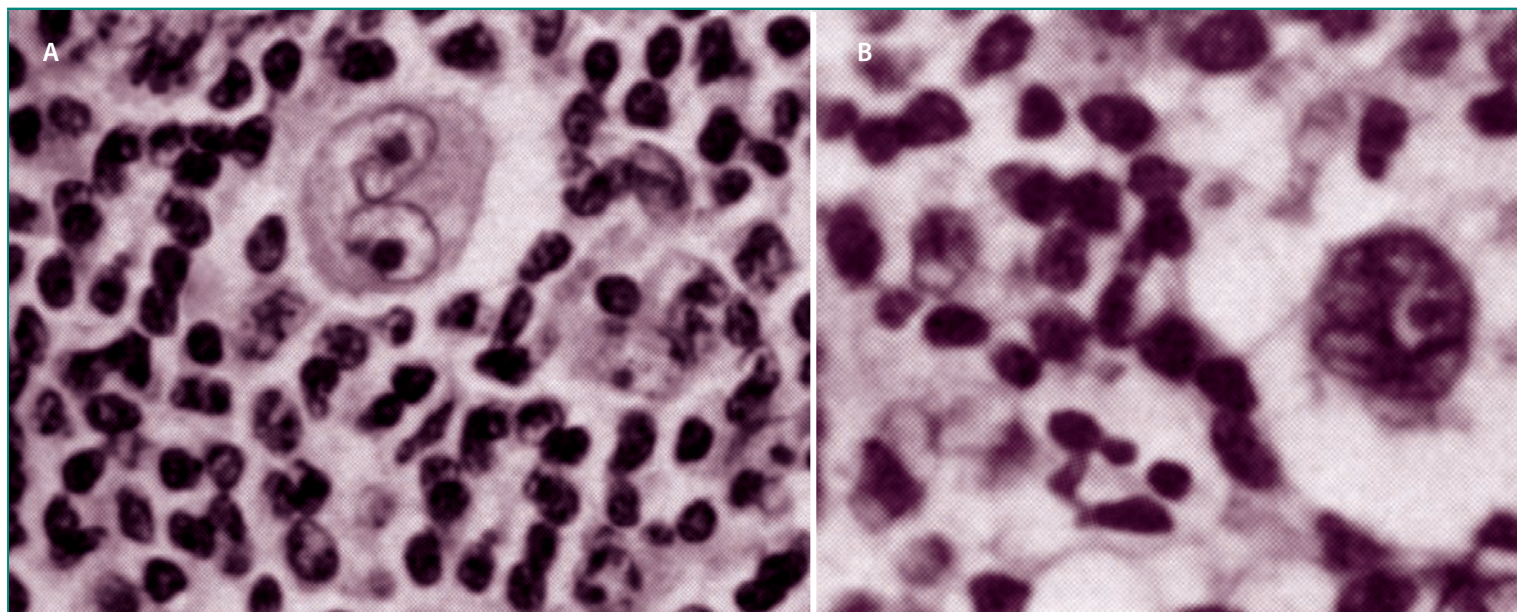


Figura 11.1. Célula de Reed-Sternberg (A) y célula lacunar (B).

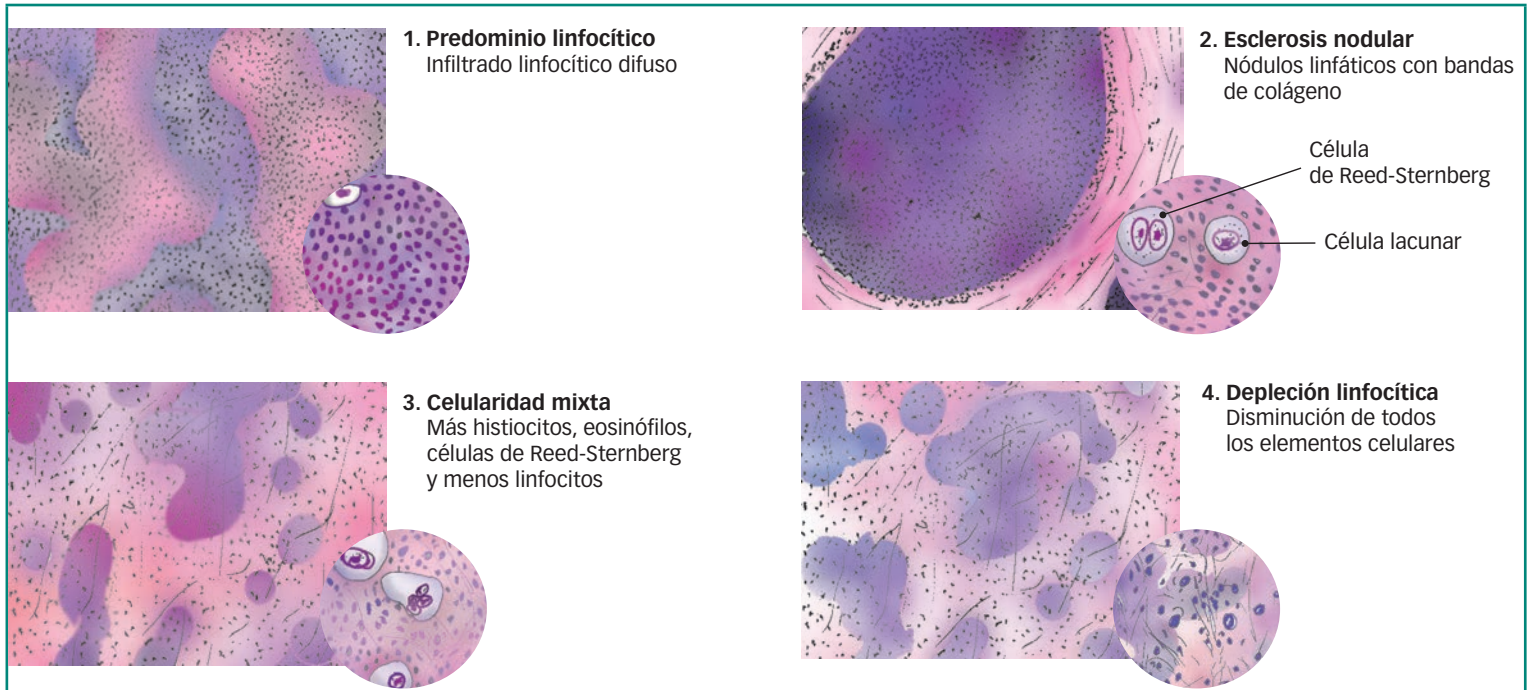


Figura 11.2. Clasificación histológica en la enfermedad de Hodgkin.

- **Esclerosis nodular** (40-75% de los casos; la variedad histológica más frecuente). Es la segunda variedad en mejor pronóstico, tras la de predominio linfocítico. Se caracteriza por la presencia de bandas de fibrosis que rodean nódulos tumorales. Son típicas de esta variedad histológica las células lacunares. Es propio de mujeres jóvenes, con frecuencia afecta al mediastino y se acompaña de prurito.
- **Celularidad mixta** (20-40% de los casos). Como su nombre indica, existen proporciones similares de células reactivas inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos, etc.) y células neoplásicas de Reed-Sternberg o de Hodgkin. Es de pronóstico intermedio. Aparece, sobre todo, en personas de edad media, frecuentemente con síntomas sistémicos y con enfermedad extendida. Es la histología más frecuente del LH asociado a la infección por VIH.
- **Depleción linfocítica** (5-15% de los casos). Es la variedad de peor pronóstico. Se caracteriza por presencia de abundantes células neoplásicas de Reed-Sternberg y de Hodgkin, y escasos linfocitos pequeños reactivos acompañantes. Se suele acompañar de síntomas B, diseminación y edad avanzada.

Las variantes 1 y 2 son **histologías favorables**, por su buen pronóstico; las variantes 3 y 4, **histologías desfavorables**, por su mal pronóstico.

11.2. Diseminación del linfoma de Hodgkin

La manera habitual de **diseminación** es por **vía linfática**: se extiende desde el origen (normalmente cervical) hacia zonas linfáticas vecinas, y de ahí a las siguientes en vecindad. Este patrón de diseminación es característico de la enfermedad de Hodgkin y lo diferencia del resto de linfomas. Además, la enfermedad también puede diseminarse por contigüidad a órganos o estructuras vecinas y, más raramente, por vía hematógena (por ejemplo, afectación de la médula ósea, nódulos pulmonares múltiples).

11.3. Estadificación

■ Clasificación de Ann Arbor-Cotswold

En la **Figura 11.3** y la **Tabla 11.1** se detalla la clasificación de Ann Arbor-Cotswold del linfoma de Hodgkin.

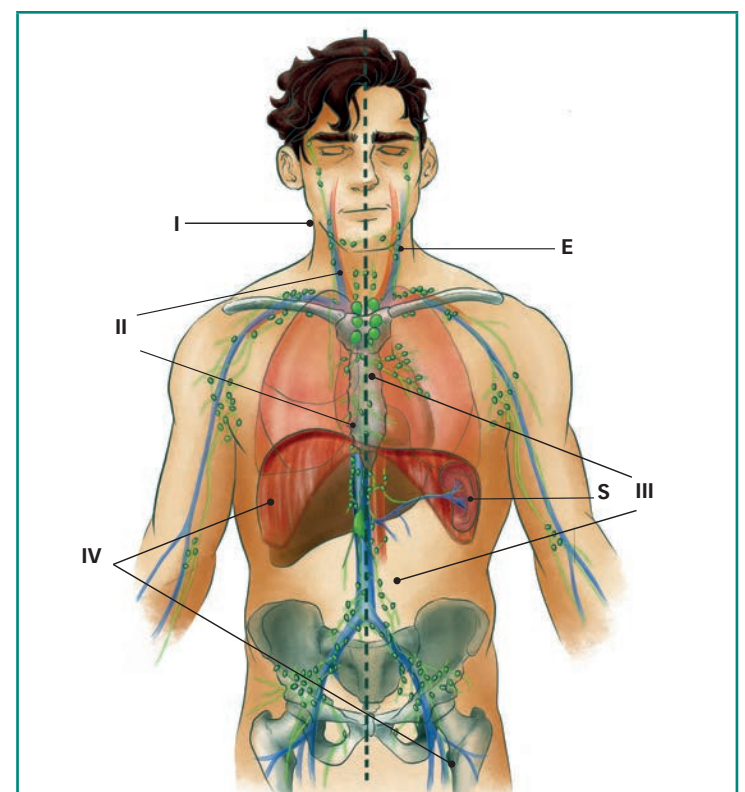


Figura 11.3. Linfoma de Hodgkin. Clasificación de Ann Arbor-Cotswold.

Además del estadio, se añade la letra A o B, según haya, respectivamente, ausencia o presencia de síntomas B (presencia de fiebre tumoral, sudoración nocturna y pérdida de peso inexplicada > 10% del peso previo en los últimos 6 meses; el prurito, que con frecuencia acompaña a los síntomas B, por sí solo no se considera síntoma B). El sufijo S implica afectación esplénica y el sufijo X enfermedad voluminosa o *bulky* (masa > 10 cm o masa mediastínica que ocupe más de un tercio del diámetro intratorácico).

Se consideran áreas linfáticas: anillo de Waldeyer, cervical-supraclavicular-occipital y preauricular, infraclavicular, axilar y pectoral, hiliar, mediastínica, epitroclear, paraaórtica, mesentérica, ilíaca, inguinal y femoral, poplítea, y, finalmente, el bazo. En los estadios I y II se añade la letra E en aquellos casos que exista afectación extralinfática por contigüidad.

ESTADIO	ÁREAS AFECTAS
I	Una sola área ganglionar
IE	Una localización extralinfática (afectación localizada)
II	Dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma
IIIE	Un órgano o localización extralinfática (afectación localizada), más una o más áreas ganglionares al mismo lado del diafragma
III	Compromiso de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma. También si ganglios supradiaphragmáticos y compromiso esplénico (IIIS).
IV	Afección difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, con o sin afectación ganglionar, p. ej., hígado, médula ósea u otros sitios extranodales no contiguos a los ganglios

A o B: según ausencia o presencia de síntomas B.
S: afectación esplénica.
X: masa *bulky*.
E: afectación de una única zona extranodal de manera localizada y que es contigua o proximal a la zona ganglionar afectada. Aplica únicamente en los estadios I y II.

Tabla 11.1. Estadificación de Ann Arbor-Cotswold.

11.4. Clínica

La mayoría de los pacientes se presentan con la aparición de **adenopatías periféricas**, fundamentalmente cervicales y, en segundo lugar, **mediastínicas** (Figura 11.4), no dolorosas, a veces incluso con fluctuación espontánea. La afectación mediastínica es típica de la variedad esclerosis nodular mientras que las afectaciones esplénica y abdominal son más frecuentes en el subtipo de celularidad mixta. Es típico en el linfoma de Hodgkin que las adenopatías se vuelvan dolorosas por la ingesta de alcohol.

Pueden existir síntomas B hasta en el 40% de los pacientes (fiebre tumoral, sudoración nocturna y pérdida de peso superior al 10%). El prurito es otro síntoma típico de esta enfermedad ▶ MIR 14-15, 84. Hay afectación esplénica en el 30% de los casos y hepática en el 5%, siempre con afectación esplénica previa.

Los pacientes con LH asociado a infección por VIH tienen más posibilidades de presentar histología celularidad mixta, síntomas B y estadios avanzados al diagnóstico.

Los pacientes con linfoma de Hodgkin tienen una **leve inmunodeficiencia celular**, aunque solo raramente presentan enfermedades oportunistas (hongos, *Pneumocystis*, *Toxoplasma*) antes de iniciar tratamiento. Es una excepción el herpes zóster, que sí aparece con mucha frecuencia tanto en pacientes tratados como no tratados.

Puede haber síndromes paraneoplásicos, como colangitis esclerosante, síndrome nefrótico, citopenias autoinmunitarias, alteraciones neurológicas o hipercalcemia inducida por calcitriol.



Figura 11.4. Linfoma de Hodgkin. Ensanchamiento mediastínico.

Recomenda

- Immunodeficiencias:
 - Celular: LH, tricoleucemia.
 - Humoral: LLC, MM.

11.5. Pruebas de laboratorio y técnicas de imagen

Según progresa la enfermedad, suele aparecer **anemia de trastornos crónicos**. Otros hallazgos en el hemograma pueden ser **leucocitosis** con eosinofilia o neutrofilia y, en fases avanzadas, **linfopenia**.

La velocidad de sedimentación globular está incrementada y es un parámetro útil para la valoración de recidivas.

Recomenda

- El LH no se expresa en el hemograma. No leucemiza. Cuanto más avanzado, mayor linfopenia (merman los linfocitos sanos). A diferencia del linfoma no Hodgkin LNH (sobre todo, bajo grado): cuanto más avanzado, mayor linfocitosis.

El diagnóstico se basa en la anatomía patológica del ganglio. Para el estudio de extensión se utilizan distintas técnicas complementarias: TC y tomografía por emisión de positrones (PET) ▶ MIR 19-20, 8.

La TC presenta el inconveniente de que los ganglios que no han aumentado de tamaño, pero que se encuentran infiltrados, no son detectados, mientras que la PET detecta actividad tumoral, por lo que además es útil en la valoración de masas residuales y de la respuesta al tratamiento. Si el PET-TC muestra captación en médula ósea no es necesaria la biopsia de médula



ósea para confirmar la infiltración tumoral ► MIR 23-24, 149. La laparotomía de estadificación se realizaba antiguamente con gran frecuencia, pero en la actualidad no está indicada.

11.6. Tratamiento

■ Tratamiento de estadios limitados (I y II)

La estrategia terapéutica utilizada en los LH estadios localizados (Tabla 11.2) dependerá de si el paciente tiene un pronóstico favorable o desfavorable.

ESTADIOS LIMITADOS (I Y II) CON PRONÓSTICO FAVORABLE	ABVD x2 + RT campo afecto ABVD x4
ESTADIOS LIMITADOS (I Y II) CON PRONÓSTICO DESFAVORABLE	ABVD x4 + RT campo afecto
ESTADIOS AVANZADOS (III Y IV)	ABVD x6 RT campo afecto sobre masa <i>bulky</i> BEACOPP opción válida, sobre todo en aquellos pacientes con IPI > 2 (régimen con > toxicidad)
RECIDIVAS	PoliQT intensiva + autotrasplante de médula ósea Brentuximab vedotina o anti-PDL1 en pacientes no candidatos a trasplante o en recaídas tras este

Tabla 11.2. Tratamiento del linfoma de Hodgkin.

La presencia de uno o más de los siguientes factores pronósticos indica pronóstico desfavorable: masa *bulky*, 3 o más áreas ganglionares afectas, afectación extraganglionar (estadio E), síntomas B, VSG igual o superior a 50, edad igual o superior a 50 años e histologías de celularidad mixta y depleción linfocitaria.

En aquellos pacientes con estadios I o II con pronóstico favorable el tratamiento consiste en 2 ciclos de quimioterapia con esquema tipo ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina) más radioterapia de campo afectado en una dosis total de 20-30 Gy o solo 4 ciclos ABVD ► MIR 13-14, 109.

Para pacientes con estadio I o II con pronóstico desfavorable, el esquema de tratamiento consiste en 4 ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo afectado en una dosis total de 20-30 Gy.

En los últimos años, se recomienda dirigir el tratamiento del LH con un PET-TC tras los 2 primeros ciclos de QT para valorar la respuesta precoz. Ese PET-TC se llama PET intermedio y en la gran mayoría de los pacientes será negativo para enfermedad. En aquellos pacientes con PET intermedio positivo para enfermedad se plantea escalar la terapia al esquema de quimioterapia más agresivo BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbina, prednisona) para los últimos 2 ciclos del tratamiento. El esquema BEACOPP no debe utilizarse en paciente mayores de 60 años.

Para la enfermedad limitada de predominio linfocitario nodular hay varias opciones terapéuticas: resección ganglionar y vigilancia, radioterapia, quimioterapia o rituximab.

■ Tratamiento de estadios avanzados (III y IV)

El tratamiento recomendado en pacientes con linfoma de Hodgkin en estado avanzado (Tabla 11.2) es:

- 6 ciclos de ABVD.
- 6 ciclos de BEACOPP son una alternativa terapéutica en pacientes menores de 60 años y con Índice de Pronóstico Internacional (IPI) >2 (véase el siguiente subapartado 11.7).
- Además, debe completarse el tratamiento con radioterapia (RT) sobre el campo afecto en aquellos pacientes que presenten masa *bulky* al diagnóstico.

En aquellos pacientes que tras 2 ciclos de ABVD presentan un PET intermedio positivo se puede escalar a una estrategia más agresiva y completar los ciclos restantes con BEACOPP. Si el PET intermedio es positivo y el paciente ya recibía BEACOPP, se puede completar tratamiento hasta un total de 8 BEACOPP o pasar a una segunda línea de tratamiento con otro esquema de quimioterapia de rescate.

El tratamiento de la enfermedad avanzada de predominio linfocitario nodular es quimioterapia ABVD, CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) o CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), todos ellos con rituximab.

■ Tratamiento de recaídas

Las recaídas se tratan con quimioterapia intensiva y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

En pacientes recaídos tras el trasplante autólogo o no candidatos a un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos podemos considerar el uso de brentuximab vedotina o inmunoterapia con anticuerpos anti-PD1, como nivolumab o pembrolizumab.

Brentuximab vedotina es un **anticuerpo conjugado** formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30, unido de forma covalente al agente antimicrotúbulos MMAE. Tras unirse a las células CD30+, el brentuximab vedotina es internalizado y se libera MMAE, el cual se une a la tubulina y provoca la parada del ciclo celular y con ello la apoptosis de las células tumorales.

■ Complicaciones del tratamiento

La radioterapia en mediastino puede producir hipotiroidismo, lesión pulmonar y cardíaca, así como la aparición de segundas neoplasias.

La quimioterapia puede ocasionar esterilidad, fibrosis pulmonar (bleomicina), lesión cardíaca (adriamicina) y también aparición de segundos tumores. En general, existe un 1% de posibilidades de desarrollar leucemia aguda mieloblástica o síndromes mielodisplásicos tras una media de 5 años después de radioterapia o quimioterapia.

Otros tumores susceptibles de aparecer son distintos linfomas y tumores de mama tras radioterapia.

11.7. Pronóstico

Según el **Índice Pronóstico Internacional (IPI)** para estadios avanzados, son **factores pronósticos adversos**:

- Sexo masculino.
- Edad > 45 años.
- Estadio IV.
- Hemoglobina < 10,5 g/dL.
- Leucocitos > 15.000/mm³.
- Linfocitos < 600/mm³.
- Albúmina sérica < 4 g/dL.

El IPI divide a los pacientes con estadio avanzado en **tres grupos de riesgo** según su supervivencia esperada:

- **Bajo riesgo.** Puntuación 0-1.
- **Riesgo intermedio.** Puntuación 2-3.
- **Alto riesgo.** Puntuación ≥ 4 (4-7).

Los factores pronósticos de la enfermedad localizada han sido explicados anteriormente en este mismo tema (subpartado 11.6).

Uno de los factores pronósticos más importantes en cualquier estadio es el **resultado del PET-TC intermedio**, realizado tras los 2 primeros ciclos de quimioterapia. Los pacientes con PET intermedio negativo tiene mejor pronóstico y mejores tasas de curación con la primera línea que aquellos que presentan un PET intermedio positivo. Por ello, en estos últimos pacientes se puede plantear completar el tratamiento restante con un esquema de QT más agresivo, independientemente del estadio.

Casos clínicos

En el estudio de una adolescente de 16 años, asintomática, con adenopatías cervicales izquierdas, se realiza una biopsia ganglionar que demuestra presencia de células mononucleadas y binucleadas con nucléolo evidente, que son CD15+ y CD30+. Entre ellas, se disponen numerosos linfocitos CD3+, así como numerosos eosinófilos, histiocitos y células plasmáticas. El estudio de extensión demuestra sólo adenopatías cervicales izquierdas. ¿Cuál es la actitud terapéutica adecuada?

- 1) Poliquimioterapia CHOP y rituximab.
- 2) Poliquimioterapia ABVD y rituximab.
- 3) Vigilancia periódica.
- 4) Poliquimioterapia ABVD y radioterapia cervical.

RC: 4

Enfermo de 32 años en estudio por fiebre prolongada y astenia. En la exploración física se detectan adenopatías cervicales bilaterales. La biopsia ganglionar muestra alteración de la arquitectura ganglionar por presencia de una fibrosis birrefringente con luz polarizada, que forma nódulos y con células que presentan un espacio claro circundante con núcleos grandes, junto a algunas células grandes de núcleo bilobulado y nucléolos eosinófilos en espejo. El resto corresponde a una población linfóide reactiva con eosinófilos. En el estudio de extensión se objetivan adenopatías mediastínicas, paraaórticas e ilíacas y esplenomegalia. ¿Cuál es el estadio de la enfermedad del paciente?

- 1) IVBS.
- 2) IIIBS.
- 3) IIIS.
- 4) IVBS.

RC: 2



12

Linfomas no Hodgkin

Orientación MIR

Es importante diferenciar las características y los aspectos generales del tratamiento de los linfomas indolentes y agresivos. Conocer las principales traslocaciones permitirá reconocer con mayor facilidad los linfomas en un caso clínico. El linfoma folicular es el más preguntado.

Preguntas MIR

- MIR 23-24, 196
- MIR 22-23, 38; MIR 22-23, 204
- MIR 21-22, 161
- MIR 20-21, 37
- MIR 19-20, 108
- MIR 18-19, 100
- MIR 15-16, 176
- MIR 14-15, 21; MIR 14-15, 22
- MIR 12-13, 97

Conceptos clave

- Neoplasias de origen linfoide extramedular.
- Generalmente de estirpe B, salvo en la infancia, en la que son más frecuentes los linfomas T.
- Recordar: t(8;14) linfoma de Burkitt; t(11;14) (oncogén BCL-1) linfoma de células del manto; t(14;18) (oncogén BCL-2) linfoma folicular.
- En general, los linfomas de célula pequeña son indolentes. El más frecuente es el linfoma folicular. Otros indolentes son los linfomas de origen marginal y el linfoma linfoplasmocitoide. Clínica larvada de larga evolución. Mala respuesta a tratamiento por baja duplicación, con pocas respuestas completas y tendencia a recaídas, aunque pronóstico de supervivencia largo.
- Linfomas linfoblásticos B y T, y linfomas B difusos de célula grande, son agresivos.
- Son también agresivos el linfoma del manto y prácticamente todos los linfomas T, excepto la micosis fungoides y las proliferaciones crónicas de linfocitos grandes granulares y NK (leucemia linfocítica de células T grandes granulares, y linfoproliferativo crónico de células NK).
- Los linfomas agresivos presentan crecimiento tumoral rápido por su replicación, mal pronóstico sin tratamiento por su agresividad, pero buena respuesta a la quimioterapia con respuestas completas. El pronóstico a largo plazo es variable según la frecuencia de recaídas.
- Es frecuente la transformación de linfomas indolentes a agresivos.
- Clínicamente, se diferencia del linfoma de Hodgkin por su frecuente participación infradiaphragmática extralinfática, leucémica y con ocasional presencia de paraproteína (Tabla 12.1).
- Recordar el linfoma Burkitt como forma más agresiva de linfoma. Por su alta duplicación, tiene aspecto “en cielo estrellado” (no patognomónico) y riesgo de síndrome de lisis tumoral en su tratamiento (tratamiento: hidratar, alopurinol). Relación con VEB.
- Leucemia/linfoma T del adulto: asociación con HTLV-I. Segundo en agresividad. Como el mieloma, tiene hipercalcemia y lesiones óseas.

Los **linfomas no Hodgkin (LNH)** son **neoplasias de origen linfoide B, T y NK**. Las más frecuentes derivan de linfocitos B, mientras que los linfomas T son menos habituales, y generalmente de peor pronóstico.

Constituyen el 2-3% de todas las neoplasias y son cuatro veces más frecuentes que la enfermedad de Hodgkin. Predominan en varones de edad media. El subtipo histológico más frecuente es el difuso de células B grandes, seguido del folicular ▶ **MIR 19-20, 108**.

12.1. Etiología

Al considerar la etiología de los LNH hay que tener en cuenta:

- **Disfunción inmunológica previa.** Inmunodeficiencia combinada grave, ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia variable común, trasplantes, sida, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Bloom.
- **Radioterapia o quimioterapia previas.**
- **Virus:**
 - VEB. Relacionado con linfoma de Burkitt, linfomas en inmunodeficiencia, linfomas NK y enfermedad de Hodgkin.
 - Virus linfotrópico humano del tipo 1 (HTLV-I). Relacionado con leucemia/linfoma de célula T del adulto.
 - Virus de la hepatitis C (VHC). Relacionado con linfoma marginal esplénico o de células vellosas.
 - Virus herpes humano 8 (VHH-8). Relacionado con linfoma de cavidades.
- **Bacterias:**
 - *Helicobacter pylori*. En linfoma marginal gástrico asociado a mucosas (MALT).

- *Chlamydia psittaci*. En linfoma de glándula lagrimal.
- *Borrelia burgdorferi*. En linfoma B cutáneo.
- *Campylobacter jejuni*. En enfermedad inmunoproliferativa de intestino delgado.

12.2. Alteraciones citogenéticas

Existen alteraciones citogenéticas características de algunos LNH:

- **t(8;14).** Afecta al oncogén C-MYC, característica del linfoma de Burkitt.
- **t(11;14).** Propia del linfoma del manto ▶ **MIR 21-22, 161**.
- **t(14;18).** Característica del linfoma folicular, afecta al oncogén BCL-2.
- **t(2;5).** Proteína ALK, propia del linfoma T anaplásico de células grandes CD30+ o ALK positivo.

12.3. Clasificación

En la actualidad, la clasificación de la OMS es la más usada (**Figura 12.1**).

■ Clasificación de la OMS (versión 2022)

A continuación se detallan las entidades más importantes de las neoplasias linfoides de célula madura B, T y NK de la clasificación de la OMS 2022. En este tema no se incluirán las gammopatías monoclonales (véase el tema 15).

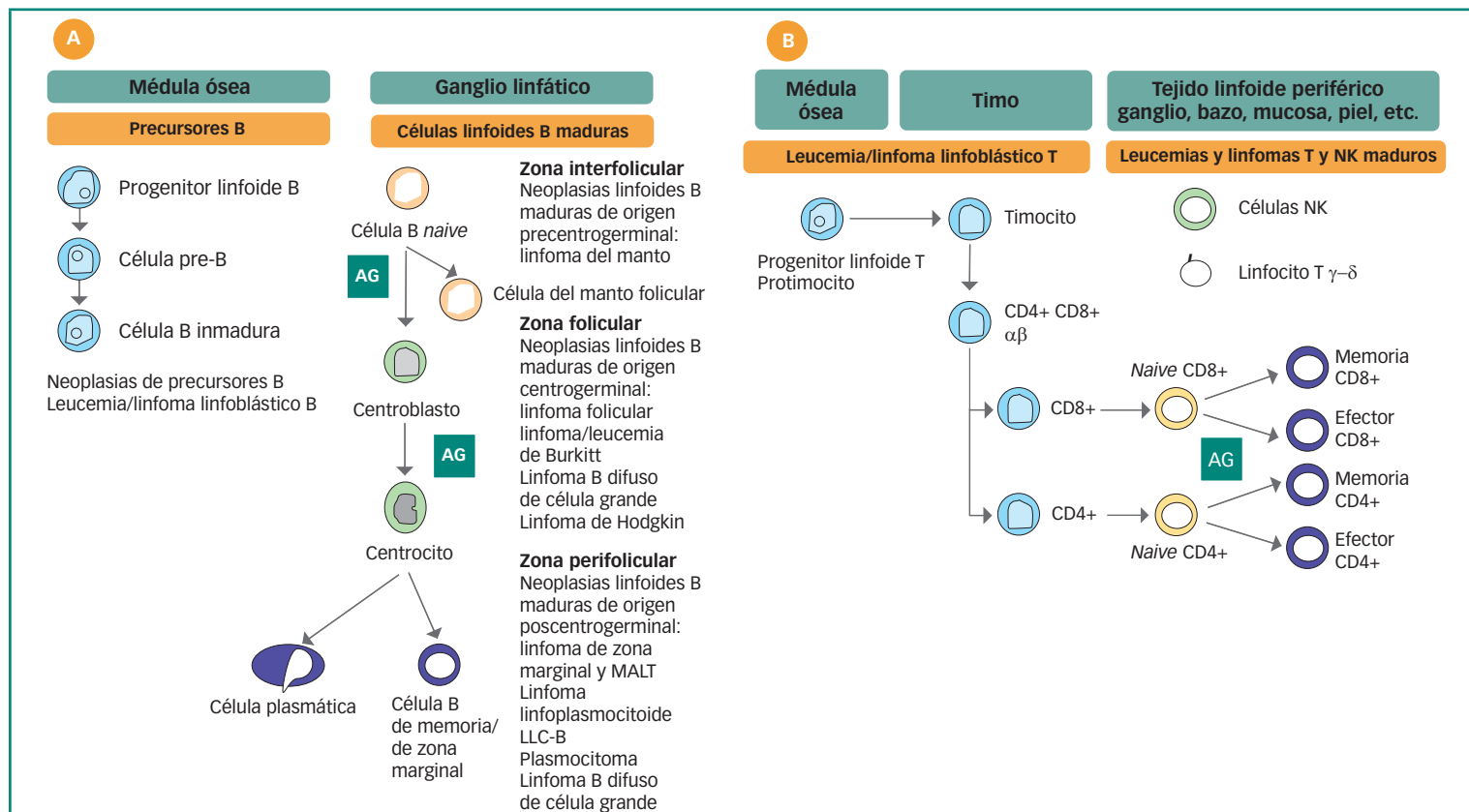


Figura 12.1. (A) Estadios madurativos linfoides B; relación con síndromes linfoproliferativos. (B) Estadios madurativos linfoides T; relación con síndromes linfoproliferativos.



Neoplasias de célula B madura

Pueden ser:

- **Neoplasias de linfocito pequeño:** leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico pequeño.
- **Leucemias y linfomas esplénicos de célula B:**
 - Tricoleucemia.
 - Linfoma esplénico de la zona marginal.
 - Linfoma esplénico difuso de pulpa roja de célula B pequeña.
- **Linfoma linfoplasmocítico (macroglobulinemia de Waldenström).**
- **Linfomas de la zona marginal.**
 - Linfoma de la zona marginal extraganglionar, de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).
 - Linfoma de la zona marginal cutáneo primario.
 - Linfoma de la zona marginal nodal.
- **Linfoma folicular (Figura 12.2).** Variantes *in situ*, duodenal y pediátrico.
- **Linfoma de células del manto.** Variantes: *in situ* y leucémico.
- **Linfoma de célula grande B:**
 - Linfoma difuso de célula grande B.
 - Linfoma célula grande B rico en células T/histiocitos.
 - Linfoma difuso de célula grande B/linfoma de célula B de alto grado con reordenamiento de *MYC* y *BCL2*.
 - Linfoma de célula grande B ALK-positivo.
 - Linfoma de célula grande con reordenamiento de *IRF4*.
 - Linfoma difuso de célula grande B asociado a VEB.
 - Linfoma plasmablastico.
 - Linfoma de célula grande B primario de sitios inmunoprivilegiados (incluye el primario del SNC, primario de vitreo-retina y primario de testículo).
 - Linfoma difuso de célula grande B primario cutáneo, tipo pierna.
 - Linfoma de célula grande B intravascular.
 - Linfoma de célula grande B primario mediastínico.
- **Linfoma de Burkitt (Figura 12.3).**
- **Linfoma de célula B asociado a *KSHV/HHV8*.** Variante: linfoma primario de cavidades.

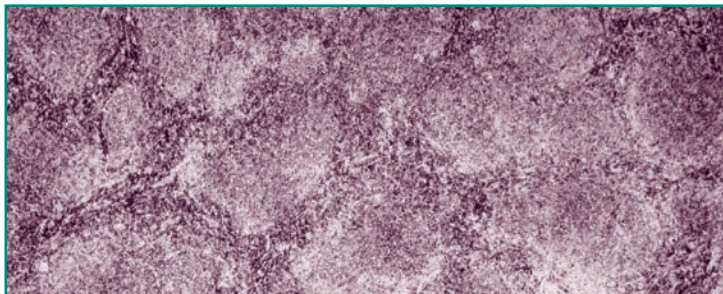


Figura 12.2. Linfoma folicular.

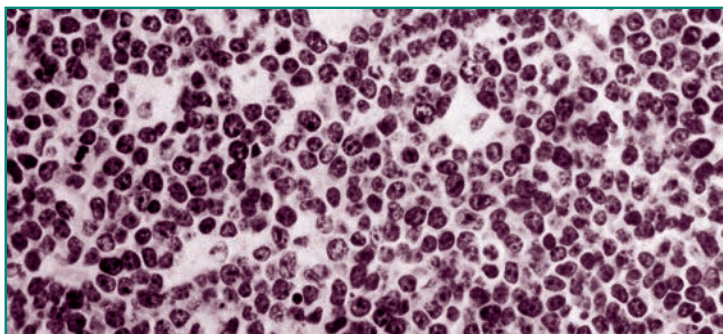


Figura 12.3. Linfoma de Burkitt: imagen "en cielo estrellado".

Neoplasias de células T

Pueden ser:

- **Leucemias de células T y NK maduras:**
 - Leucemia prolinfocítica T.
 - Leucemia de linfocito T grande granular/Leucemia de linfocito NK grande granular.
 - Linfoma/leucemia T del adulto.
 - Leucemia agresiva NK.
 - Síndrome de Sézary.
- **Linfomas primarios cutáneos de célula T:**
 - Micosis fungoide.
 - Linfoma anaplásico de células grandes CD30+ primario cutáneo.
 - Linfoma de célula T subcutáneo paniculitis-like.
 - Linfoma de célula T gamma/delta primario cutáneo (Figura 12.4).
 - Linfoma de célula T primario cutáneo periférico, NOS.
- **Linfomas intestinales de célula T y NK:**
 - Linfoma de célula T asociado a enteropatía.
- **Linfoma de célula T hepatoesplénico.**
- **Linfoma anaplásico de célula grande.** Variantes: anaplásico ALK-positivo, anaplásico ALK-negativo y anaplásico asociado a implante mamario (Figura 12.5).
- **Linfoma nodal de célula T folicular helper (TFH).** Variantes: tipo-angioinmunoblástico, tipo-folicular y linfoma nodal de célula T folicular helper, NOS.
- **Linfoma de célula T periférico, NOS.**
- **Linfomas de célula T/NK VEB positivos:**
 - Linfoma nodal de célula T y célula NK VEB positivos.
 - Linfoma extranodal de célula T/NK (previamente llamado tipo-nasal).
- **Linfomas de célula T y célula NK VEB positivos de la infancia.**

Las neoplasias agresivas más importantes son:

- **Linfomas B:**
 - › Linfoma B difuso de célula grande. Subtipo de origen centrogerminal: CD20, CD10, BCL-6 (mejor pronóstico). Subtipo activado: CD20, CD138, MUM1 (peor pronóstico).
 - › Linfoma difuso de célula grande B/linfoma de célula B de alto grado con reordenamiento de *MYC* y *BCL2*. Linfoma quimiorresistente, muy mal pronóstico.
 - › Linfoma del manto. Células pequeñas de núcleo hendido CD20, CD5, CD43, BCL-1, ciclina D1.
 - › Linfoma de Burkitt.
- **Linfomas T:**
 - › En general, todos los linfoproliferativos T de células maduras, excepto la micosis fungoide.



Figura 12.4. Linfoma T cutáneo.

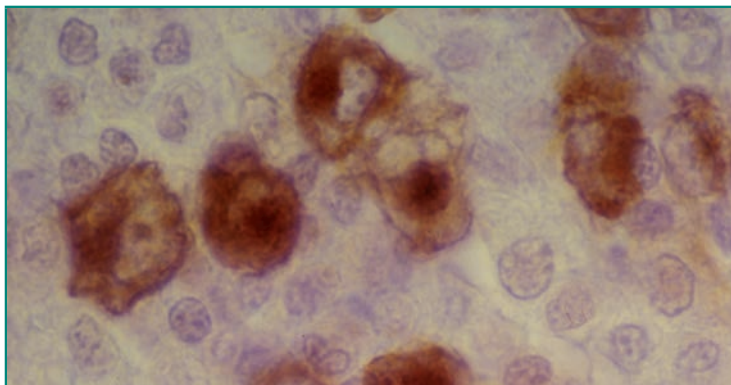


Figura 12.5. Linfoma anaplásico de célula grande: positividad CD30.

12.4. Clínica

Es muy similar a la de la enfermedad de Hodgkin, con pequeñas diferencias en cuanto a la frecuencia de manifestaciones clínicas (Tabla 12.1):

- **Más frecuente en los LNH** que en la enfermedad de Hodgkin: enfermedad extralinfática, adenopatías mesentéricas, infiltración hepática sin afección esplénica, infiltración de médula ósea, expresión leucémica (células malignas en sangre periférica), presencia de paraproteína (de todos los linfomas no hodgkinianos, el que presenta paraproteína con mayor frecuencia es el linfoma linfoplasmocitoide o inmunocitoma, que presenta de tipo IgM en el 30% de los casos).
- **Menos frecuente en los LNH** que en la enfermedad de Hodgkin: síntomas B, enfermedad localizada, participación del mediastino.

Recuerda

- La masas mediastínicas en hematología:
 - Timoma (asociado a eritroblastopenia).
 - Enfermedad de Hodgkin del tipo esclerosis nodular (poco agresiva).
 - Leucemia/linfoma linfoblástico T (muy agresivo).
 - Linfoma esclerosante mediastínico (muy agresivo: célula grande B).

Aunque hay algunas **características clínicas especiales** en algunos subtipos histológicos determinados de linfomas (que luego se desarrollarán), la clínica de subtipos histológicos de la misma agresividad es bastante parecida entre sí.

	LH	LNH
Enfermedad localizada	•	
Síntomas B	•	
Mediastino	•	
Retroperitoneo-mesenterio		•
Médula ósea		•
Enfermedad extralinfática		•
Leucemia		•
Paraproteína		•

Tabla 12.1. Características del linfoma de Hodgkin (LH) y de los linfomas no Hodgkin (LNH).

Clínica general de los linfomas de baja agresividad o indolentes

Las células de estos tumores tienen un comportamiento bastante parecido al de las células benignas de las que derivan. Por dicha razón, las células recirculan entre diferentes órganos del sistema linfático y la médula ósea; de ahí que el linfoma suele estar diseminado (adenopatías periféricas, expresión leucémica [Figura 12.6], esplenomegalia) en el momento del diagnóstico. Debido a que se trata de linfomas de lenta reduplicación (baja agresividad), el tumor tiene un crecimiento lento e historia clínica prolongada con escasez de síntomas iniciales.

Los **síntomas B** (sudoración profusa, pérdida de peso y fiebre) son infrecuentes y deben hacer pensar en una transformación a formas agresivas. Paradójicamente, por la escasez de mitosis, el tumor tiene un pronóstico de vida media prolongada, pero al mismo tiempo es menos sensible a la quimioterapia, por lo que es difícil conseguir la curación. Pueden progresar a formas agresivas.

Es conveniente recordar que en el linfoma de la zona marginal extraganglionar, de MALT, su presentación más frecuente es la afectación gástrica [MIR 12-13, 97]. La micosis fungoide es un linfoma T de localización cutánea; con el tiempo evoluciona a su forma leucémica, que se denomina **síndrome de Sézary**.

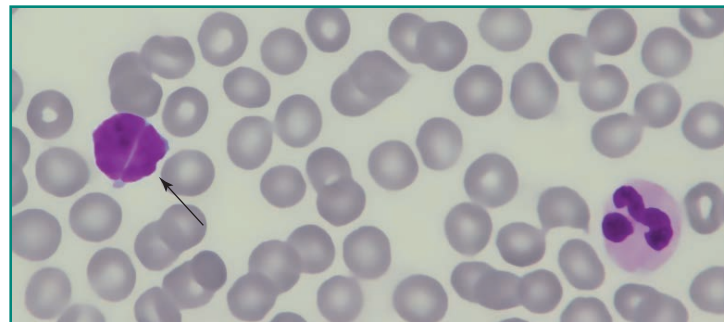


Figura 12.6. Centrocito con núcleo hendido (flecha) en sangre periférica en paciente con linfoma folicular leucemizado.

Clínica general de los linfomas de alta agresividad

Dado que son tumores de rápida proliferación, los pacientes presentan historias de corta evolución y gran sintomatología general (síntomas B). Se pueden presentar con síntomas dolorosos u obstructivos (p. ej., síndrome de vena cava superior por afectación mediastínica masiva). Asimismo, el crecimiento de las adenopatías y las megalias es muy rápido. Además, es bastante frecuente la diseminación extralinfática.

Hay que recordar como **afectaciones extraganglionares típicas** en los **linfomas B agresivos**:

- **Linfoma del manto**. Frecuente afectación intestinal (poliposis linfomatoide), gástrica, de glándula lagrimal, anillo de Waldeyer.
- **Linfoma B difuso de célula grande** con afectación primaria del SNC y mediastínica (Figura 12.7).
- **Linfoma primario de cavidades** con derrames serosos pleuropericárdicos.



En los **linfomas T agresivos** existen algunas **manifestaciones clínicas típicas**:

- **Linfoma/leucemia T del adulto**: hipercalcemia, lesiones óseas y eosinofilia.
- **Linfoma NK/T tipo nasal**: linfoma **extranodal** de célula T/NK (previo tipo-nasal): afectación nasofaríngea”.
- **Linfoma T hepatoesplénico**: hepatoesplenomegalia masiva.
- **Linfoma T angioinmunoblástico**: hipergammaglobulinemia policlonal, *rash* cutáneo, autoinmunidad y adenopatías.

Por tener rápido crecimiento el pronóstico es malo si no se realiza tratamiento, si bien con el tratamiento, en general, se consiguen remisiones completas hasta en el 80% de los casos. Sin embargo, algunos de ellos tienen mal pronóstico a largo plazo por la alta frecuencia de recaída: linfoma del manto, leucemia/linfoma T del adulto, linfomas T periféricos, linfoma T angioinmunoblástico, linfoma T hepatoesplénico.

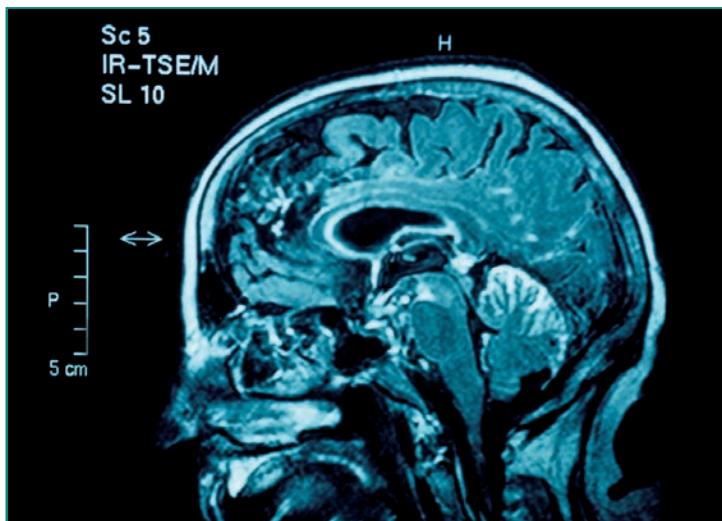


Figura 12.7. Infiltración del SNC por linfoma: RMN craneal sagital con contraste. Se observa realce difuso de las superficies meníngeas.

12.5. Tratamiento

■ Tratamiento de los linfomas de bajo grado

En pacientes asintomáticos y en estadios no avanzados, una opción es la actitud conservadora sin tratamiento hasta que aparezcan los primeros síntomas ► **MIR 18-19; 100; MIR 15-16, 176**. En estadios localizados, puede plantearse radioterapia local, con o sin quimioterapia. Cuando, en estadios avanzados, se decide iniciar tratamiento, este suele ser de quimioterapia, en monoterapia o combinaciones.

En la actualidad, se realizan tratamientos con **poliquimioterapia**, siempre asociados en los procesos de estirpe B con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab, que ha mejorado las respuestas frente a la quimioterapia sola en todos los subtipos de linfoma. Los protocolos de inmuno-quimioterapia más utilizados son R-CHOP, R-CVP, R-COP y R-Bendamustina. Los linfomas gástricos tipo MALT estadio IE, asociados a infección por *H. pylori*, responden a la erradicación del germen.

■ Tratamiento de los linfomas agresivos o de alto grado

El tratamiento se basa en ciclos de **poliquimioterapia agresiva** como, CHOP, EPOCH o DHAP, siempre asociada a rituximab (anti-CD20) en linfomas B.

En el caso del linfoma de células del manto, se hará **trasplante autólogo** de progenitores hematopoyéticos en primera línea en aquellos pacientes menores de 70 años y sin comorbilidades, estadios III y IV, mala situación general (*performance status* ECOG ≥ 2 o equivalente*), dos o más localizaciones extralinfáticas y elevación de LDH sérica (riesgo bajo 0-1, intermedio 2-3 y alto 4-5).

En pacientes menores de 60 años ha demostrado ser más útil el IPI ajustado a edad, que solo contempla las variables de estado general o *performance status* ≥ 2 , estadio III o IV, y elevación de la LDH (riesgo bajo 0, intermedio-bajo 1, intermedio-alto 2, alto 3).

* ECOG = 2, tienen los pacientes con cama/sillón < 50% de las horas despierto, capacidad para deambulación y autocuidado pero incapacidad para cualquier trabajo.

12.6. Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt se trata de una **variante de linfoma centrogerminal B** que constituye el 30-50% de los LNH pediátricos. Citológicamente, se observan células de tamaño intermedio-grande con citoplasma muy basófilo y vacuolado que expresan CD19, CD20, CD10 y BCL-6.

En su histología, es bastante característica la denominada “**imagen de cielo estrellado**” (no patognomónica de este linfoma, pues se observa también en otros linfomas de alta agresividad). Se caracteriza por reordenamiento C-MYC: t(8;14), t(2;8) o t(8;22) ► **MIR 14-15, 21**.

Existen tres formas clinicoepidemiológicas:

- **Variedad africana o endémica**. Con gran relación con el VEB, a menudo tumores extraganglionares, frecuentemente en la mandíbula y también en vísceras abdominales (sobre todo, riñón, ovarios y retroperitoneo) y meninges.
- **Variedad no endémica u occidental**. Tiene menos relación con el VEB, con escasa frecuencia tiene participación mandibular y, sin embargo, es habitual la afectación de vísceras abdominales.
- **Variedad epidémica asociada al sida**. Es similar a la variante no endémica u occidental.

El linfoma de Burkitt es la forma más agresiva de linfoma, tiene un tiempo de duplicación tumoral in vivo de 12-24 h. Por este motivo, la respuesta a la quimioterapia suele producir gran destrucción celular, con el consiguiente síndrome de lisis tumoral ► **MIR 23-24, 196; MIR 22-23, 204**. Para evitar dicha situación, se aconseja hidratación importante previa a la quimioterapia y administración de alopurinol, para evitar la nefropatía por ácido úrico, o, mejor, rasburicasa, urato oxidasa recombinante que convierte el ácido úrico en alantoína, más fácilmente eliminable por el riñón. Se trata con regímenes de quimioterapia intensiva como *Hyper-CVAD* en combinación con anti-CD20 (rituximab) y quimioterapia intratecal, con muy buena respuesta y supervivencias de hasta el 80% ► **MIR 14-15, 22**.

12.7. Leucemia/linfoma de célula T del adulto

Se trata de un tipo de linfoma **asociado al retrovirus HTLV-I**, endémico en Japón, Caribe y América Latina, con células CD4 y CD25 de núcleo polilobulado, en ocasiones en forma de flor.

Hay que recordar que es el linfoma más agresivo tras el linfoma de Burkitt y que presenta con frecuencia **hipercalcemia y lesiones óseas** (de manera similar al mieloma múltiple).

En el tratamiento, se ha empleado zidovudina con interferón y poliquimioterapia tipo CHOP.

12.8. Terapia celular

La **terapia con células CAR** (*chimeric antigen receptor*) se basa en la **modificación in vitro de linfocitos T** (CAR-T) o **NK** (CAR-NK) para dirigirlos contra un antígeno. En la actualidad, solo están aprobadas en España las células CAR-T para el tratamiento de leucemias linfoblásticas B y linfomas B.

Los CAR-T expresan un receptor en su membrana plasmática capaz de reconocer el antígeno CD19 expresado por las células tumorales de las LAL-B y linfomas B. Tras el reconocimiento el CAR activa una respuesta inmunológica contra las células tumorales. Característicamente, este reconocimiento del antígeno tumoral no está restringido por el HLA, por lo que el propio receptor es capaz de reconocer el antígeno y activar la respuesta inmune ► **MIR 20-21, 37**.

Este receptor se compone de un **dominio extracelular** (reconoce el antígeno CD19 expresado por las células tumorales), un **dominio transmembrana** y un **dominio intracelular**, que transmite las señales para la activación celular.

Actualmente en España los CAR-T aprobados son todos dirigidos contra el antígeno CD19 para el tratamiento de linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM) y linfoma folicular refractarios o recaídos tras varias líneas de tratamiento en pacientes mayores de 18 años, así como para la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refractaria, en recaída postrasplante alogénico en pacientes menores de 25 años.

Las **principales complicaciones** relacionadas con esta terapia son:

- **Síndrome de liberación de citoquinas** ► **MIR 22-23, 38**, secundario a la respuesta inmune. Para su diagnóstico es imprescindible la presencia de fiebre y suele aparecer los primeros días tras la infusión de las células CAR-T. Su tratamiento son los corticoides (dexametasona), a los que se añade tocilizumab y medidas de soporte en grados más graves (hipotensión y/o desaturación).
- **Síndrome de neurotoxicidad asociado a las células efectoras** (ICANS, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*). Síndrome con una expresión clínica amplia que puede ir desde la desorientación, la afasia (predominantemente motora), la disgrafía, el temblor, hasta las mioclonías y el coma. Su tratamiento son los corticoides (dexametasona) y en casos más graves se añade siltuximab y anakinra.
- **Citopenias**. Etiología no filiada. El tratamiento se basa en transfusiones y agentes estimuladores de la médula ósea (G-CSF, eritropoyetina, agonistas del receptor de trombopoyetina).

Casos clínicos

Paciente de 55 años que ingresa por deterioro reciente del estado general, acompañado de distensión y molestias abdominales inespecíficas. En la exploración física, se objetivan múltiples adenopatías y abdomen distendido y con molestia difusa a la palpación, con dudosa ascitis. El hemograma es el siguiente: leucocitos 16.000/ μ L, hemoglobina 8 g/dL, plaquetas 250.000/ μ L, VSG 100 mm/h. La LDH sérica es de 1.500 UI/L. La biopsia ganglionar muestra una proliferación difusa de células de mediano tamaño no hendidas, con un citoplasma intensamente basófilo con vacuolas, CD19 y CD20 positivas, y reordenamiento del protooncogén C-MYC. De entre las siguientes entidades, ¿cuál es el diagnóstico más probable?

- 1) Linfoma folicular.
- 2) Linfoma MALT gástrico.
- 3) Linfoma de Burkitt.
- 4) Linfoma de células del manto.

RC: 3

Un paciente de 25 años, inmigrante de la región del Caribe, ingresa por deterioro general acompañado de la aparición reciente de lesiones cutáneas y dolores óseos. En la exploración se aprecian además múltiples adenopatías y esplenomegalia. En el hemograma: leucocitos 35.000/ μ L, hemoglobina 8 g/dL, plaquetas 80.000/ μ L, con frotis con células de núcleo polilobulado. LDH sérica 850 UI/L, calcemia 12,5 mg/dL. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- 1) Leucemia/linfoma T del adulto.
- 2) Mieloma múltiple.
- 3) Linfoma de Hodgkin.
- 4) Linfoma de Burkitt.

RC: 1



13

Mieloma múltiple y otras neoplasias de las células plasmáticas

Orientación MIR

Tema muy importante, en especial la clínica, los hallazgos de laboratorio y el diagnóstico diferencial con la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI).

Preguntas MIR

- ▶ MIR 17-18, 110
- ▶ MIR 16-17, 101
- ▶ MIR 14-15, 82
- ▶ MIR 13-14, 107; MIR 13-14, 231
- ▶ MIR 12-13, 31; MIR 12-13, 32; MIR 12-13, 99

Conceptos clave

- ⊙ Neoplasia medular de células plasmáticas (infiltración $\geq 10\%$).
- ⊙ Hay que pensar en mieloma ante una analítica de varón de edad avanzada con anemia, $\uparrow$ VSG (diagnóstico diferencial: arteritis de células gigantes), fenómeno de Rouleaux, hipercalcemia, pico monoclonal o hipergammaglobulinemia.
- ⊙ No obstante, ante un paciente con paraproteína o pico monoclonal aislado, lo más frecuente es GMSI (plasmocitosis $< 10\%$), que no se trata.
- ⊙ En el mieloma, a nivel clínico, el síntoma más frecuente es el dolor óseo (osteólisis en huesos hematopoyéticos, recordar las 3 "C": cráneo, costillas, columna). ¡No sirve la gammagrafía para localizar el mieloma! Hay que hacer radiografía.
- ⊙ La primera causa de muerte es infecciosa, consecuencia de la alteración de la inmunidad humoral (= LLC). La segunda causa de muerte es por insuficiencia renal. Recordar proteinuria de Bence-Jones, riñón del mieloma, síndrome de Fanconi.
- ⊙ El mieloma quiescente no se trata. El tratamiento ideal es el trasplante autólogo.
- ⊙ Principal factor pronóstico: respuesta al tratamiento. Recordar la $\beta 2$ -microglobulina como indicador de la masa tumoral.
- ⊙ Hay que pensar en enfermedad de Waldenström ante un tumor linfoplasmocitario con infiltración medular $\geq 10\%$, secretor de IgM (pentamérica = hiperviscosidad), y que, a diferencia del mieloma, causa adenopatías y esplenomegalia.

13.1. Mieloma múltiple

■ Concepto

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que derivan de un mismo clon.

■ Epidemiología

La incidencia del MM aumenta con la edad, siendo la mediana, en el momento del diagnóstico, 68 años. Afecta más a varones que a mujeres y su incidencia es el doble en la población negra que en la blanca. Representa el 1% de todos los cánceres y el 13% de las neoplasias hematológicas.

La etiología del mieloma múltiple es desconocida.

■ Patogenia y clínica

Entre el 20-30% de las personas con mieloma están asintomáticas y su diagnóstico es casual, al encontrarse una VSG elevada, anemia leve o presencia de una paraproteína en la sangre. En algunos casos, el mieloma no progresa con el paso del tiempo y se denomina, entonces, **mieloma indolente o quiescente**.

- **Enfermedad ósea.** Se debe a la aparición de lesiones osteolíticas. La osteólisis se produce como consecuencia de la proliferación de células tumorales y de la destrucción del hueso por parte de los osteoclastos activados por la acción de factores estimulantes de los osteoclastos segregados por las propias células tumorales. El dolor óseo, que aparece en el 70% de los pacientes, es el síntoma más frecuente del MM.

El mieloma múltiple se manifiesta como dolores de espalda y costillas que empeoran con los movimientos (a diferencia de los dolores de las metástasis de tumor sólido, que duelen por la noche).

Ante un dolor localizado y persistente en un paciente con mieloma, hay que sospechar una fractura patológica. Las lesiones osteolíticas del mieloma predominan en huesos hematopoyéticos, como el cráneo (**Figura 13.1**), las costillas, las vértebras, la pelvis y las epífisis de huesos largos. Ocasionalmente, no existen lesiones osteolíticas, sino osteoporosis difusa, por lo que el MM debe estar en el diagnóstico diferencial de las osteoporosis de causa desconocida.

Como consecuencia de las lesiones óseas, puede haber compresión radicular o medular por aplastamientos vertebrales.

En ocasiones, puede existir lesión ósea esclerótica, fundamentalmente en una variedad de mieloma que forma parte del síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalias, endocrinopatía, pico monoclonal sérico, alteraciones cutáneas).

- **Infecciones.** Como consecuencia de la alteración de la inmunidad humoral, de la disminución de la concentración de inmunoglobulinas normales y del tratamiento con corticoides y agentes quimioterápicos, aumenta el riesgo de padecer infecciones, generalmente por gérmenes encapsulados, sobre todo neumonía y pielonefritis, los patógenos habituales son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* en los pulmones; y *Escherichia coli* y otros gram-negativos, en el riñón.

- **Afectación renal.** El grado de insuficiencia renal depende fundamentalmente de:
 - **Hipercalemia.** Provoca hipercalcemia y diuresis osmótica que conduce a depleción de volumen y a fallo renal prerrenal. También puede producir depósitos de calcio y conducir a una nefritis intersticial.
 - **Excreción de cadenas ligeras** (causa más frecuente de insuficiencia renal en MM). Proteinuria de Bence-Jones, cuyo mecanismo de nefrotoxicidad es desconocido.
 - **Otras causas que aceleran la insuficiencia renal:** hiperuricemia, amiloidosis, pielonefritis de repetición, síndrome de hiperviscosidad, consumo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e infiltración del riñón por células plasmáticas.



Figura 13.1. Mieloma múltiple. Radiografía lateral de cráneo: lesiones osteolíticas en cráneo ▶ MIR 12-13, 31; MIR 12-13, 32.

Hasta en el 50% de los casos de mieloma existe insuficiencia renal, que constituye la segunda causa de muerte después de las infecciones. La característica histológica del mieloma en el riñón recibe el nombre de riñón de mieloma, que presenta cilindros eosinófilos en los túbulos contorneados distales y colectores. Estos cilindros están compuestos por cadenas ligeras monoclonales rodeadas por células gigantes.

La manifestación más precoz de la lesión tubular es el **síndrome de Fanconi del adulto** (acidosis tubular proximal renal tipo II).

Otras patologías asociadas al mieloma múltiple son:

- **Anemia.** Se origina anemia como consecuencia de la infiltración medular por las células plasmáticas tumorales.
- **Hipercalemia.** Hasta en el 30% de los mielomas, siempre con gran masa tumoral. La hipercalemia produce síntomas tales como astenia, anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, estreñimiento y confusión.
- **Hiperviscosidad.** Menos frecuente que en la macroglobulinemia. Aparece especialmente en mielomas IgM (que son excepcionales), en mielomas de tipo IgG 3 y, con menor frecuencia, en mieloma IgA. El síndrome de hiperviscosidad se caracteriza por la presencia de alteraciones neurológicas, visuales (fondo de ojo con venas tortuosas y dilatadas), alteraciones hemorrágicas, insuficiencia cardíaca y circulatoria.
- **Plasmocitomas extramedulares.** Masas tumorales que aparecen fuera de la médula ósea y son especialmente frecuentes en el tejido linfoide en área de otorrinolaringología. Hay que destacar que en el mieloma no suele haber adenopatías ni otras organomegalias.



Recuerda

- Hay dos formas de hiperviscosidad sanguínea:
 - Sérica. ↑ paraproteína (enfermedad de Waldenström): diátesis hemorrágica. Tratamiento: plasmaféresis.
 - Celular. Eritrocitos (policitemia vera): diátesis trombótica. Tratamiento: antiagregantes.

■ Pruebas complementarias

A continuación se detallan otras pruebas ► MIR 13-14, 107 que sirven para diagnosticar los mielomas y el resto de las neoplasias.

Hemograma y frotis de sangre periférica

Desde el punto de vista hematológico, es característica la **anemia normocítica normocrómica**, con una gran elevación de la VSG (hay que recordar que, en personas de edad avanzada, anemia y VSG elevada también pueden significar arteritis de células gigantes). En el frotis son características las agrupaciones de hematíes en “pilas de moneda” (Rouleaux). En fases avanzadas, como consecuencia de la infiltración masiva de la médula ósea por las células tumorales del mieloma, se producen **leucopenia y trombopenia**, y además aparecen células plasmáticas en la sangre periférica (leucemia de células plasmáticas).

Estudio de la hemostasia

Pueden existir alteraciones de la coagulación, tales como la prolongación del tiempo de hemorragia por alteración plaquetaria por la paraproteína (enfermedad de von Willebrand adquirida) y también un efecto antitrombina.

Aspirado/biopsia de médula ósea

La médula ósea presenta un porcentaje de células plasmáticas clonales de, al menos, el 10% (Figura 13.2). Se debe realizar estudio citogenético.

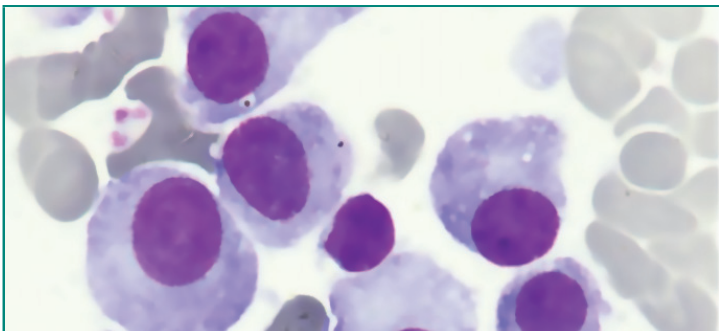


Figura 13.2. Presencia de células plasmáticas en un aspirado de médula ósea.

Estudio del componente monoclonal

Presente en suero u orina en un 97% de los pacientes:

- **Estudios en sangre:**
 - **Electroforesis de proteínas séricas.** Se obtiene un proteinograma donde se objetiva una banda densa que corresponde a la paraproteína (pico monoclonal) o componente M.

- **Inmunofijación.** Caracteriza el tipo de componente monoclonal. En orden de frecuencia, en sangre, se objetiva IgG, en el 50% de los casos; IgA, en el 20%; cadenas ligeras, en el 20%; IgD (el mieloma IgD puede manifestarse como un mieloma de cadenas ligeras), IgE, IgM y biclonales en menos del 10%. Alrededor del 3% de los mielomas no son secretores de paraproteína.
- **Cuantificación de las inmunoglobulinas.** La nefelometría es el método más utilizado; es útil para cuantificar IgG, IgA e IgM, pero no es exacta en la cuantificación del componente M.
- **Cuantificación de cadenas ligeras y componente monoclonal libres en plasma.** Permite obtener valores cuantitativos de los picos monoclonales. Es una de las mayores aportaciones en el campo del diagnóstico y respuesta al tratamiento del MM en los últimos años.
- **Estudios en orina:**
 - Detección del componente monoclonal mediante electroforesis en orina de 24 h.
 - Detección de cadenas ligeras (lo que recibe el nombre de proteinuria de Bence-Jones). Se realiza mediante electroforesis.
 - Cuantificación de cadenas ligeras libres en orina.

Bioquímica sérica

Puede existir, asimismo, hipercalcemia, hiperuricemia y elevación de la viscosidad sérica.

En la bioquímica sérica un parámetro fundamental es la **elevación de la β 2-microglobulina**, cuya concentración refleja directamente la masa tumoral de mieloma (dicha proteína no es patognomónica del MM, que aparece también en otras neoplasias del sistema linfático, como linfomas e, incluso, en procesos linfoides no neoplásicos, como ocurre en el sida).

Estudio radiológico

Clásicamente se ha utilizado la serie ósea para la identificación de las lesiones líticas y la afectación global del mieloma múltiple.

Sin embargo, en la actualidad esta prueba ha quedado reemplazada por otras como la TC o la PET-TC, y es preferible esta última.

La RMN se emplea para estudiar la compresión medular o de las raíces nerviosas en aquellos pacientes con clínica neurológica.

Diagnóstico

En la Tabla 13.1, se pueden consultar los criterios diagnósticos de MM del International Myeloma Working Group (IMWG).

Recuerda

- En hematología, de las enfermedades que no se tratan en estadios asintomáticos, se ha visto el MM y la LLC. Otros ejemplos en el MIR son hiperuricemia, sarcoidosis, Paget, etc.

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO	Debe cumplir los 3 puntos: 1. Componente M sérico < 3 g/dL 2. Plasmocitosis clonal médula ósea < 10% 3. Ausencia de daño orgánico atribuible al proceso
MIELOMA QUIESCENTE	Debe cumplir los 2 puntos: 1. Componente sérico > 3 g/dL o urinario ≥ 500 mg/24 h y/o plasmocitosis clonal médula ósea 10-60% 2. Ausencia de eventos definitorios de mieloma o amiloidosis
MM	Debe cumplir los 2 puntos: 1. Plasmocitosis clonal médula ósea ≥ 10% o biopsia con plasmocitoma 2. Cualquiera de los eventos definitorios de mieloma: - Evidencia de daño orgánico por el proceso: > Hipercalemia > 11 mg/dL o 1 mg/dL por encima del límite normal > Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina < 40 mL/min o Cr sérica > 2 mg/dL > Anemia: Hb < 10 g/dL o 2 g/dL por debajo del límite normal > Lesiones óseas: una o más en Rx, TC o PET-TC - Plasmocitosis clonal médula ósea ≥ 60% - Relación cadenas ligeras implicadas/no implicadas ≥ 100 (implicadas debe ser ≥ 100 mg/L) - Más de una lesión focal de al menos 5 mm en RMN

Tabla 13.1. Criterios diagnósticos del IMWG, 2014.

Tratamiento

No requiere tratamiento el mieloma quiescente.

En el tratamiento del MM, hay que considerar los siguientes puntos

► MIR 16-17, 101:

- **Terapia de inducción.** Hay varias opciones. Para pacientes menores de 70 años sin comorbilidades el esquema de inmunoterapia indicado previo al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos es daratumumab (anticuerpo monoclonal anti-CD38) asociado a bortezomid, talidomida y dexametasona, un total de 4 a 6 ciclos. En pacientes no candidatos a trasplante o mayores de 70 años, el esquema indicado es daratumumab asociado a lenalidomida y dexametasona hasta progresión. Las reacciones adversas de estos fármacos pueden condicionar el esquema de tratamiento y las más conocidas son: talidomida, que produce trombosis y neuropatía periférica; lenalidomida, trombosis y citopenias; las complicaciones más frecuentes asociadas al bortezomib son la neuropatía periférica, la diarrea y el estreñimiento. Es necesario instaurar tratamiento profiláctico con AAS o HBPM debido al riesgo trombótico inducido por talidomida y lenalidomida.
- **Terapia de consolidación.** Se realiza en pacientes sin comorbilidades y menores de 70 años después de la terapia de inducción. Consiste en un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La quimioterapia utilizada es melfalán a altas dosis.
- **Tratamiento de mantenimiento.** Consiste en tratamiento con lenalidomida tras el trasplante autólogo; en casos de riesgo intermedio y alto, puede asociarse bortezomid. En pacientes no candidatos a trasplante se recomienda mantener el mismo tratamiento de inducción hasta progresión (bortezomid podría usarse un máximo de 2-3 años).
- **Prevención y manejo de la enfermedad ósea.** Se han demostrado útiles los bisfosfonatos, como el zoledronato.
- **Clínica derivada de compresión medular aguda por plasmocitoma vertebral.** Es indicación de radioterapia urgente ► MIR 14-15, 82.
- **Otros fármacos:** melfalán, ciclofosfamida y, más recientes, por lo general reservados para mieloma refractario o en recaída, pomalidomida, carfilzomib, panobinostat (inhibidor de deacetilasa), elotuzumab.

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD38 que, en los últimos años, ha demostrado mejorar notablemente la respuesta en pacientes con mieloma múltiple.

Se considera remisión completa la ausencia de paraproteína en suero y orina, determinada por inmunofijación y mantenida un mínimo de 6 semanas, desaparición de plasmocitomas, existencia de menos del 5% de células plasmáticas en médula ósea y estabilización del número y tamaño de lesiones osteolíticas.

Variantes clínicas del mieloma múltiple

Otras variantes clínicas del MM son las siguientes:

- **Mieloma *smoldering*** (quiescente o indolente). Forma poco frecuente de mieloma, asintomático, de muy lenta evolución y larguísima supervivencia, que no requiere tratamiento y se comporta en este sentido de manera parecida a la GMSI.
- **Mieloma no secretor.** Representa aproximadamente el 3% de los mielomas. En ellos existe ausencia de proteína M.
- **Leucemia de células plasmáticas.** Este tipo de leucemia representa entre un 2-5% de los casos de mieloma. Se caracteriza por la presencia de más de un 20% de células plasmáticas (del total de leucocitos) en la sangre periférica. Puede ser primaria o aparecer en la evolución de un mieloma (por lo general IgD o IgE). Es una enfermedad agresiva con corta supervivencia.

Pronóstico

El pronóstico está ligado fundamentalmente al estadio del *Revised International Staging System* (ISS) and *Revised ISS* (R-ISS) del IMWG (2015) (Tabla 13.2 y Tabla 13.3).

CATEGORÍA DE RIESGO	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (MESES)
Alto: t(4;14), del(17p), ganancia (1q21)	60
Intermedio: trisomías	77
Estándar: otras alteraciones	86
Bajo: sin alteraciones en FISH	112

Tabla 13.2. Clasificación citogenética del mieloma múltiple.



ESTADIO	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS
I Todos los siguientes: • Albúmina sérica $\geq 3,5$ g/dL • $\beta 2$ microglobulina sérica $< 3,5$ mg/L • No citogenética de alto riesgo • LDH sérica normal	82%
II Ni I ni III	62%
III Los dos siguientes: • $\beta 2$ microglobulina sérica $> 5,5$ mg/L • Citogenética de alto riesgo	40%

Tabla 13.3. Estadificación del mieloma múltiple (Revised International Staging System [RISS] del IMWIG, 2015).

13.2. Gammopatía monoclonal de significado incierto

La gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI; *monoclonal gammopathy of undetermined significance* [MGUS]) afecta al 1% de la población mayor de 50 años y al 3% de los mayores de 70 años.

A diferencia del resto de enfermedades por paraproteínas, la persona se encuentra asintomática y no hay signos de enfermedad (anemia, insuficiencia renal, lesiones osteolíticas, hipercalcemia). El componente monoclonal en suero es escaso (< 3 g/dL), la proteinuria de Bence-Jones es mínima o negativa y la plasmocitosis medular es inferior al 10%.

No requiere tratamiento. La **Tabla 13.4** sintetiza las principales diferencias entre MM y GMSI.

	MM	GMSI
Frecuencia	+	++++
Síntomas, signos y complicaciones	Dolor óseo, lesiones óseas, compresión radicular o medular, polineuropatía, infecciones, insuficiencia renal, insuficiencia de la médula ósea, hipercalcemia, hiperviscosidad (alteraciones neurológicas, visuales, hemorrágicas, ICC)	Asintomático por definición. No hay anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia ni lesión ósea
Proteinuria de Bence-Jones	++	Menos frecuente e intensa
Celularidad plasmática en médula ósea	$> 10\%$	$< 10\%$
Epidemiología	Más frecuente en edad media o avanzada	1% de la población > 50 años 10% de la población > 75 años
Componente M	Pico monoclonal sérico de al menos 3 g/dL, o proteinuria de cadenas ligeras de al menos 500 mg/día	Pico monoclonal sérico < 3 g/dL Proteinuria de Bence-Jones en orina generalmente negativa
Pronóstico	Malo	Bueno
Tratamiento	Asintomático y sin daño orgánico, no requiere; resto de casos, sí	No requiere tratamiento 25% evolucionan a mieloma

Tabla 13.4. Diferencias entre MM y GMSI

Recuerda

- Hasta un 25% de los casos de MGUS desarrollan otras enfermedades asociadas a paraproteínas, como MM, macroglobulinemia o amiloidosis.

13.3. Otros trastornos de las células plasmáticas

■ Plasmocitomas

Representan entre el 3-5% de las neoplasias de células plasmáticas. Son más frecuentes en varones de mediana edad (55 años). Se suelen tratar, al menos inicialmente, con radioterapia local.

- **Solitario del hueso.** Se localiza en huesos con actividad hematopoyética (por orden de frecuencia: vértebras [dorsales], costillas, cráneo, pelvis, fémur, clavícula y escápula).

Se presenta como dolor localizado en el lugar de la lesión o secundario a fractura patológica. La mayoría presentan proteína M.

- **Extraóseo (o extramedular).** La mayoría aparece en el tracto respiratorio superior.

Otros lugares donde pueden aparecer son: tracto digestivo, ganglios linfáticos, vejiga, SNC, mama, tiroides, testículos y piel. Cursan con clínica relacionada con la ocupación de espacio y menos de la mitad expresan proteína M. Se lleva a cabo el diagnóstico diferencial con linfoma (MALT) de la zona marginal.

■ Enfermedades por depósito de inmunoglobulinas monoclonales

Son las siguientes:

- **Amiloidosis primaria.** Depósito de amiloide tipo AL, constituido por cadenas ligeras, que se tiñen con la tinción de rojo Congo. Existe infiltración de hígado, bazo, piel, sistema nervioso, lengua, riñón con síndrome nefrótico, corazón y alteraciones de la coagulación por alteración del factor X ▶ **MIR 17-18, 110.**

El tratamiento de la amiloidosis primaria es el autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

- **Enfermedad de las cadenas pesadas:**

- **Enfermedad de las cadenas pesadas γ** (o enfermedad de Franklin). Se trata de un linfoma agresivo con frecuente participación del anillo linfático de Waldeyer.

- **Enfermedad de las cadenas pesadas α** (o enfermedad de Seligman).

Denominada también linfoma mediterráneo, es dos veces más frecuente que la enfermedad de Franklin, y también es de curso agresivo.

Ocasiona malabsorción con frecuencia y no suele presentar un pico monoclonal llamativo en sangre, ya que la paraproteína queda fundamentalmente localizada en la pared intestinal, con lo que el diagnóstico suele ser difícil.

- **Enfermedad de las cadenas pesadas μ .** Se trata de casos excepcionales de leucemia linfática crónica B. Presenta cadenas ligeras en orina, a diferencia de los procesos anteriores.
- **Mieloma osteosclerótico** (síndrome POEMS o síndrome de Crow-Fukase) (Tabla 13.5).

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
• Polineuropatía (obligado) • Proliferación monoclonal de células plasmáticas (obligado) • Lesiones osteoescleróticas • Enfermedad de Castleman • Elevación plasmática de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	• Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia, adenopatías) • Edema periférico, ascitis o derrame pleural • Endocrinopatía (con exclusión de diabetes <i>mellitus</i> y tiroidea) • Alteraciones cutáneas (hiperpigmentación, hipertriosis, hemangiomas, acrocianosis, plétora, rubor, uñas blancas) • Edema de papila • Trombocitosis o poliglobulia

Diagnóstico: criterios obligados y, al menos, otro mayor y uno menor.

Tabla 13.5. Criterios diagnósticos del síndrome POEMS.

- **Enfermedad de Waldenström** ▶ MIR 12-13, 99. Se trata de un linfoma linfoplasmocítico secretor de IgM con infiltración de médula ósea de al menos 10% de células linfoplasmáticas clonales. Presenta síndrome de hiperviscosidad con más frecuencia que el MM, así como adenopatías y esplenomegalia, rasgos que no presenta el mieloma ▶ MIR 13-14, 231. También puede existir anemia inmuno-hemolítica por crioglobulinas. Respecto al tratamiento, se realiza plasmaféresis si hay hiperviscosidad y quimioinmunoterapia (ciclofosfamida más dexametasona más rituximab) o análogos de purinas como fludarabina o cladribina. Los casos asintomáticos no precisan tratamiento.

Recorda

- La enfermedad de las cadenas pesadas alfa se localiza en la pared intestinal, suele producir malabsorción y se denomina linfoma mediterráneo. Es la variante más frecuente de este grupo.

Casos clínicos

Un paciente de 75 años, sin antecedentes significativos excepto hipertensión arterial en tratamiento, consulta por un cuadro de malestar general, astenia y dolores óseos generalizados. El cuadro se ha desarrollado de forma gradual en los últimos 2 meses. La exploración física no aporta datos significativos. Hemograma: leucocitos 7.500 (69% neutrófilos, 1% cayados, 22% linfocitos, 5% monocitos, 2% eosinófilos, 1% basófilos), hemoglobina 7,5 g/dL, VCM 92 fL, plaquetas 125.000, VSG 140. En el autoanalizador, destaca una urea de 150 mg/dL (normal < 60), creatinina 2,8 mg/dL (normal < 1,5), proteínas totales 8,5 g/dL (normal: 5,5-8) y albúmina 2,3 g/dL (normal: 3,5-5,5). Las pruebas de función hepática son normales. El ionograma muestra Na 135 mEq/L, K 5,3 mEq/L, Cl 101 mEq/L, Ca 10,8 mg/dL. En la orina elemental, se observa proteinuria de 4,0 g/L. ¿Cuál de los siguientes es el estudio inicial menos adecuado para este paciente?

- 1) TC toracoabdominal y pélvica.
- 2) Inmunofijación en suero.
- 3) Inmunofijación en orina.
- 4) Serie ósea radiológica.

RC: 1

En la revisión anual de una mujer de 67 años que padece hipotiroidismo y diabetes *mellitus*, se objetiva un componente monoclonal IgG-lambda de 2 g/dL. El hemograma es normal, así como la bioquímica sanguínea, que incluye calcio y creatinina. El estudio óseo radiológico no muestra lesiones y la médula ósea presenta infiltración por células plasmáticas clonales del 6%. ¿Cuál es la actitud terapéutica más correcta?

- 1) Tratamiento con bortezomib, lenalidomida y dexametasona.
- 2) Autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.
- 3) Vigilancia sin tratamiento.
- 4) Alotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

RC: 3



14

Hemostasia. Generalidades

Orientación MIR

Interesa entender la fisiología básica y las principales pruebas de laboratorio.

Preguntas MIR

► MIR 21-22, 26

Conceptos clave

- Hemostasia primaria: interacción vaso lesionado y plaquetas. Prueba: tiempo de hemorragia, Ivy. Su alteración: sangrado en piel y mucosas.
- Hemostasia secundaria: coagulación. Su alteración: hemorragia tejidos blandos (hematoma psoas, hemartros, etc).
- Vía intrínseca: factores XII, XI, IX y VIII. Prueba: TTPA, cefalina (incide la heparina).
- Vía extrínseca: VII. Prueba: TP o Quick (inciden anticoagulantes orales como warfarina).
- Vía común: X, V, II y I. Pruebas: TTPA, TP y TT.
- Factores vitamina K-dependientes: II, VII, IX, X, proteína C y S.
- Fibrinólisis: plasminógeno activado por t-PA fundamentalmente. Da PDF.
- Inhibidores de la coagulación: antitrombina III, el más importante. También proteínas C y S.

14.1. Fisiología de la hemostasia

Hemostasia primaria

Se trata de la respuesta inicial a la ruptura vascular (Figuras 14.1 y 14.2), como consecuencia de la acción del propio vaso sanguíneo y de las plaquetas. Comprende los siguientes fenómenos:

- **Contracción vascular.** Depende fundamentalmente de un reflejo nervioso iniciado por el dolor y el traumatismo (contracción miógena de la pared vascular por lesión directa).
- **Adhesión plaquetaria.** Al colágeno subendotelial expuesto tras el traumatismo, a través de la glucoproteína de membrana plaquetaria Ib, y mediado por el factor Von Willebrand (vW) sintetizado en el endotelio.

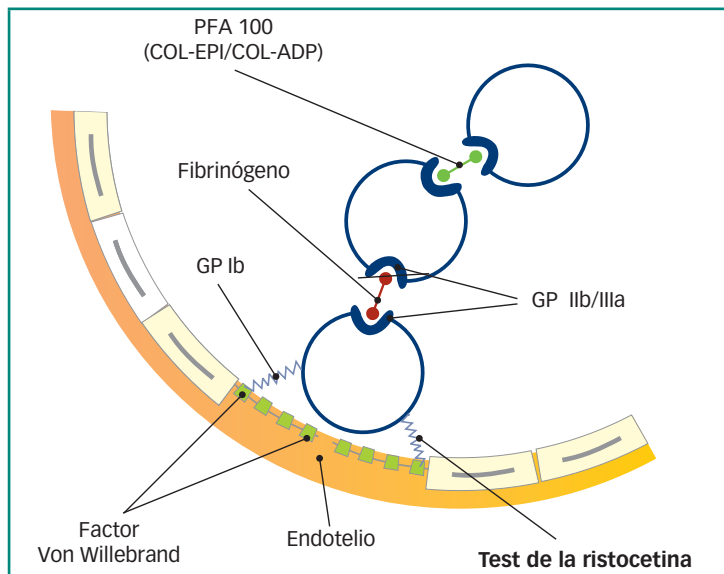


Figura 14.1. Hemostasia primaria: pruebas de laboratorio.

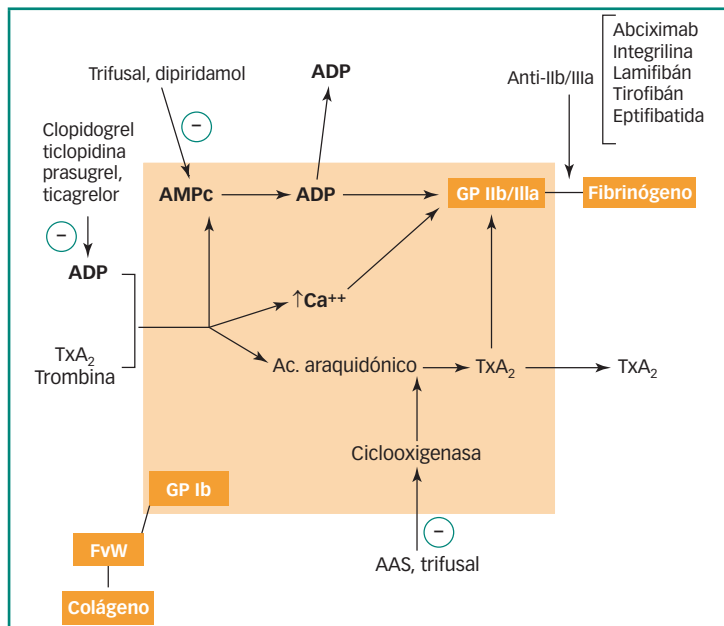


Figura 14.2. Adhesión y activación plaquetarias.

- **Activación plaquetaria.** A medida que las plaquetas se adhieren al endotelio, se activan (también lo hacen por la trombina) y sucede una serie de hechos trascendentales:

- **Cambio de forma.** Pasan de discos aplanados a esferas que emiten múltiples pseudópodos y, al mismo tiempo, reorganizan el citoesqueleto celular.
- **Liberación y oxidación del ácido araquidónico** a través de la enzima ciclooxygenasa, para formar finalmente tromboxano A2 (TxA2), que a su vez induce a vasoconstricción y agregación plaquetaria.
- **Reordenamiento de fosfolipoproteínas de membrana**, con capacidad de ligar el factor X y activar la coagulación sanguínea.
- **Secreción de gránulos plaquetarios** (ADP, PDGF, serotonina, calcio, etc.), con capacidad de reclutar más plaquetas, aumentar la actividad plaquetaria y agregar células inflamatorias y fibroblastos para el proceso de reparación.
- **Agregación plaquetaria.** Cuando las plaquetas son expuestas a alguno de los agonistas que inician la activación (ADP, TxA2, trombina, colágeno), comienzan a expresar glucoproteína (GP) IIb/IIIa en su superficie, que reconoce dos secuencias presentes en el fibrinógeno y permite formar puentes entre plaquetas activadas.

Hemostasia secundaria

Llamada también plasmática, coagulación propiamente dicha, la hemostasia secundaria (Figura 14.3) tiene por finalidad la formación de un **coágulo estable de fibrina**. La mayoría de los factores de la coagulación son de síntesis hepática, excepto el factor VIII (y el factor de Von Willebrand) que son de síntesis endotelial.

Los factores de la coagulación se pueden subdividir en los siguientes grupos:

- **Factores dependientes de la vitamina K.** Tienen síntesis hepática y actúa como coenzima la vitamina K, necesaria para la carboxilación del ácido glutámico, imprescindible para reaccionar con el calcio y con los fosfolípidos plaquetarios y tisulares. Son factores dependientes de la vitamina K la protrombina o factor II, VII, IX, X, y las proteínas C y S.
- **Factores sensibles a la trombina.** Fibrinógeno o factor I, y los factores V, VIII, XI y XIII. Además, activa la proteína C.
- **Factores del sistema de contacto** (cuando la sangre contacta con una superficie eléctricamente negativa). Constituyen los primeros pasos de la coagulación y son los factores XII, XI, cininógeno de alto peso molecular y precalicreína.

Además de estos factores de coagulación, que son proteínas plasmáticas, son necesarios los fosfolípidos de las plaquetas y los tejidos, y el calcio, que actúa como puente entre ambos grupos.

Existen dos vías de la coagulación:

- **Vía intrínseca de la coagulación.** Constituida por la activación secuencial de los factores XII, XI, IX, VIII, X y V.
- **Vía extrínseca de la coagulación.** Activación secuencial de trombo-plastina o factor tisular o factor III, VII, X y V.

Tras la convergencia de ambas vías en los factores X y V sucede la activación de la protrombina o factor II en trombina, que, a su vez, dará lugar a:

- Formación de fibrina a partir de fibrinógeno o factor I.
- Agregación plaquetaria y secreción de gránulos plaquetarios (es decir, la trombina produce una nueva reactivación de la hemostasia primaria).
- Activación de los factores V, VIII, XI y XIII.
- Activación de la proteína C.
- Activación del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI).

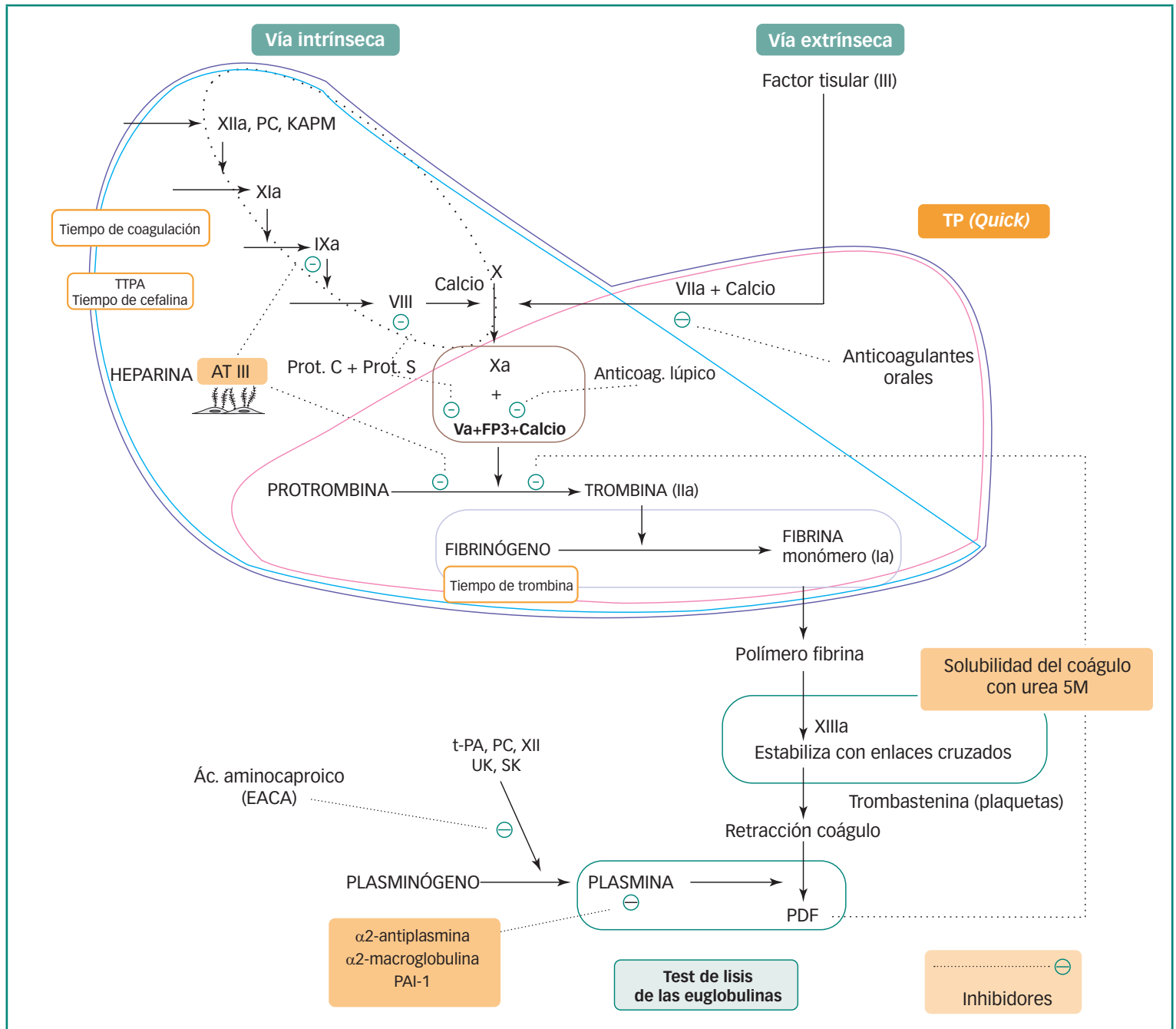


Figura 14.3. Hemostasia secundaria.

■ Sistema de la fibrinólisis

Tiene como finalidad la destrucción de la fibrina y da lugar a los llamados **productos de degradación de la fibrina (PDF)**. Esta acción se realiza por medio del plasminógeno activado a plasmina. La activación del plasminógeno tiene lugar fundamentalmente por los llamados activadores tisulares del plasminógeno (t-PA, de origen endotelial) y, también, por otros factores, como el factor XII activado, el sistema de las cininas y la calicreína.

Inhibidores fisiológicos de la coagulación y fibrinólisis

El más importante es la antitrombina III (AT-III), que provoca la inhibición de la trombina, actividad que se acelera por la acción de la heparina o de sustancias heparinoides de las células endoteliales.

Otros factores inhibidores de la coagulación son la proteína C, la proteína S y el inhibidor de la vía del factor tisular. La proteína C se une a la proteína S y produce inactivación del factor V y del factor VIII; además, aumenta la liberación del t-PA.

Estudio de la función hemostásica

Entre las distintas pruebas de laboratorio para el estudio de la función hemostásica destacan las siguientes:

- **Número de plaquetas.** Debe tenerse en cuenta que la trombopenia es la causa más frecuente de trastorno hemorrágico.
- **Tiempo de hemorragia** (una de sus variantes es el denominado tiempo de Ivy). Mide la actividad de la hemostasia primaria y, por tanto, se altera en enfermedades del vaso sanguíneo, trombopenias y enfermedades de la función plaquetaria.

- **Test de funcionalismo plaquetario PFA 100.** Sustituye al tiempo de hemorragia y valora el tiempo de obturación (en segundos) de una ventana en presencia de colágeno-epinefrina y colágeno-ADP (COL-EPI/COL-ADP). El PFA 100 COL-EPI puede estar prolongado con el uso de AAS, por lo que es necesaria una correcta anamnesis. La trombopenia es la causa más frecuente de prolongación del tiempo de hemorragia. Si no existe trombopenia, hay que considerar la enfermedad de von Willebrand.
- **Tiempo de protrombina (TP)** (una de sus variantes es el índice de Quick). Mide la actividad en la coagulación extrínseca y sirve para el

control de la anticoagulación oral, ya que el primer factor que disminuye al actuar los anticoagulantes orales es el factor VII. El INR es la relación entre el TP del paciente y el TP control elevado al Índice de Sensibilidad Internacional (ISI), que indica la sensibilidad de la tromboplastina empleada como reactivo ► **MIR 21-22, 26.**

- **Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)** (tiempo de cefalina-kaolin). Mide la actividad de la coagulación intrínseca y sirve para monitorizar el tratamiento con heparina no fraccionada.
- **Tiempo de trombina (TT).** Mide la actividad del fibrinógeno.

Casos clínicos

En el estudio de hemostasia de un paciente, con motivo de una intervención quirúrgica, el tiempo de tromboplastina parcial (TTPA) es normal. En virtud de este resultado, se pueden excluir alteraciones significativas de los siguientes factores de coagulación excepto:

- 1) Factor VIII.
- 2) Factor VII.
- 3) Factor X.
- 4) Fibrinógeno.

RC: 2



15

Alteraciones plaquetarias

Orientación MIR

Es el tema más importante de la hematología MIR. Es importante tener presente que la púrpura trombopénica inmunitaria (PTI) y la púrpura trombopénica trombótica (PTT) son enfermedades muy importantes y de estudio rentable.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 22-23, 147
- ▶ MIR 21-22, 160
- ▶ MIR 19-20, 107
- ▶ MIR 17-18, 111; MIR 17-18, 112
- ▶ MIR 16-17, 99
- ▶ MIR 15-16, 96
- ▶ MIR 14-15, 79; MIR 14-15, 81; MIR 14-15, 83
- ▶ MIR 13-14, 106; MIR 13-14, 108
- ▶ MIR 12-13, 98

Conceptos clave

- La causa más frecuente de prolongación del tiempo de hemorragia es la trombopenia (< 100.000 plaquetas; sangrado postraumático < 50.000 ; espontáneo < 20.000).
- Puede ser central o periférica.
- Hay que recordar los fármacos, como la heparina y el alcohol.
- La púrpura trombopénica inmunitaria (PTI) se define como una trombopenia autoinmunitaria periférica mediada por anticuerpos IgG contra receptores Ib y IIb/IIIa con destrucción en bazo. Alteración de la hemostasia primaria (hemorragia en piel y mucosas).
- Existen dos tipos: aguda (niños tras infección viral, autolimitada, buen pronóstico) y crónica (mujeres de edad media con recidivas). Hay que descartar procesos autoinmunitarios como LES, linfomas y VIH.
- La esplenomegalia es un dato en contra de la PTI idiopática.
- Tratamiento de PTI (hemorragias o plaquetas < 20.000): corticoides $\rightarrow$ esplenectomía $\rightarrow$ inmunosupresores. Para un aumento agudo de plaquetas (rápido y transitorio), se usa gammaglobulina (casos graves y urgentes).
- Síndrome de Moschcowitz o púrpura trombopénica trombótica (PTT): no degradación de multímeros trombogénicos del factor vW por alteración de ADAMTS-13.
- Cursa con trombopenia por trombosis, anemia microangiopática (esquistocitos), fiebre y afectación neurológica y renal (compromiso de la red capilar).
- Si predomina HTA y afectación renal: SHU.
- Tratamiento: recambio plasmático.
- Si está aumentado el tiempo de hemorragia y el número de plaquetas es normal, hay que pensar en la enfermedad de von Willebrand, diátesis hemorrágica hereditaria más frecuente.
- Cursa como casos leves de hemorragia ante intervenciones quirúrgicas, traumatismos. Alteración en la agregación plaquetaria con ristocetina que corrige al administrar plasma. Tratamiento: crioprecipitados (DDAVP en forma I).
- Enfermedad de Bernard-Soulier (plaquetas gigantes): defecto glucoproteína Ib. No agrega con ristocetina, sin corregir al añadir plasma.
- Enfermedad de Glanzmann (tromboastenia): defecto recesivo en glucoproteínas IIb/IIIa. No agregación con ADP, adrenalina o TxA2.
- Enfermedad de Rendu-Osler-Weber: telangiectasia hemorrágica hereditaria. Malformación vascular congénita: vasos sin capacidad contráctil. Hemorragia en región perioral, tractos respiratorio y digestivo.

15.1. Trombopenia o trombocitopenia

Se considera trombopenia a la **disminución del número de plaquetas** por debajo de, aproximadamente, 100.000 plaquetas/mm³. Disminuciones inferiores a 50.000 plaquetas/mm³ facilitan el sangrado postraumático y, por debajo de 20.000 plaquetas/mm³, se facilita la aparición de sangrado espontáneo.

Ante una trombocitopenia, el primer paso debe ser descartar una seudotrombocitopenia. En la mayoría de las ocasiones, esta seudotrombocitopenia se produce a consecuencia de un artefacto de laboratorio, debido al anticoagulante (EDTA) empleado habitualmente para la realización del hemograma, que genera **autoanticuerpos** que causan agregados plaquetarios.

Este proceso ocurre solo *in vitro*, ya que los pacientes no presentan ningún problema protrombótico. Para evitarlo, se debe pedir un frotis sanguíneo en el que se observarán los **microagregados plaquetarios** y se normalizarán las cifras de plaquetas cuando la muestra se trate con citrato de sodio, heparina u oxalato ► MIR 22-23, 147; MIR 17-18, 112; MIR 14-15, 83.

■ Etiopatogenia de la trombopenia

En la **Tabla 15.1** y **Tabla 15.2** se recogen los tipos y etiología de las trombopenias.

TROMBOPENIA CENTRAL	TROMBOPENIA PERIFÉRICA
No aumentan los megacariocitos en médula ósea	Sí aumentan los megacariocitos Presencia de esquistocitos si es por consumo

Tabla 15.1. Tipos de trombopenia.

TROMBOPENIA	Causa más frecuente de trastorno hemorrágico	
CENTRAL	↓ Producción de plaquetas	↓ N.º megacariocitos Trombopoyesis ineficaz
	Etanol. Fármacos: tiacidas, estrógenos, QT	
PERIFÉRICA	↑ Destrucción: fármacos, VIH, autoinmunitaria, esplenomegalia ↑ Consumo: CID, PTT, SHU Secuestro: esplenomegalia	

Tabla 15.2. Etiología de las trombopenias.

Hipoproducción de plaquetas (trombopenias centrales)

- **Disminución en el número de megacariocitos.** Infiltración de la médula ósea, aplasia, enfermedad de Fanconi, síndrome TAR (trombopenia y ausencia de radio), trombopenia cíclica, rubéola congénita.
- **Trombopoyesis ineficaz.** Enfermedad de Wiskott-Aldrich, anemias megaloblásticas, síndromes mielodisplásicos.

Disminución de supervivencia plaquetaria (trombopenias periféricas)

- **Destrucción incrementada de plaquetas** (la vida media plaquetaria normal es de alrededor de 10 días). Fármacos, púrpura trombopénica

idiopática, púrpura postransfusional, púrpura inmunológica secundaria (sobre todo en el lupus eritematoso sistémico y los linfomas), infección por VIH.

Se produce una destrucción periférica de plaquetas, que ocasiona un incremento en la formación de las mismas mediante un aumento del número de megacariocitos ► MIR 12-13, 98.

- **Hiperconsumo plaquetario.** Púrpura trombopénica trombótica, coagulación intravascular diseminada, hemangioma cavernoso, síndrome hemolítico urémico (SHU), infecciones agudas.
- **Secuestro plaquetario.**
- **Hiperesplenismo.**

■ Púrpura trombopénica inmunitaria

Como su nombre indica, la púrpura trombopénica inmunitaria (PTI) es una trombopenia de **origen inmunológico**.

Formas clínicas

La PTI se puede clasificar según su causa o su evolución:

- **PTI primaria**, si no se encuentra ninguna causa.
- **PTI secundaria a otros trastornos**, como la leucemia linfática crónica, el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome antifosfolípido, la inmunodeficiencia común variable, infecciones como el VIH, virus de las hepatitis B y C o *Helicobacter pylori*, CMV, virus varicela zóster, Zika o, incluso, el coronavirus.

Otra manera de clasificar la PTI es en función de la evolución clínica:

- **PTI aguda.** Suele ser una enfermedad infantil, que afecta a ambos sexos y habitualmente aparece después de procesos víricos de vía respiratoria alta (hasta en el 80% de los casos, tal es el antecedente). La mayoría de los casos tienen una recuperación espontánea y existe escasa recurrencia y mortalidad. Suele asociarse a eosinofilia y linfocitosis sanguínea. Por lo general, no precisan tratamiento.
- **PTI crónica o enfermedad de Werlhof.** Es típica de personas adultas jóvenes, generalmente mujeres. Hasta el 90% de los casos no presentan recuperación espontánea y suele haber recidivas de la enfermedad. Es en estos casos en los que hay que descartar una PTI secundaria. Solo en el caso de no encontrarse una causa aparente, una trombopenia inmunológica debe recibir el nombre de idiopática ► MIR 15-16, 96.

Patogenia

La patogénesis de la PTI no se comprende completamente. Existen anticuerpos de tipo IgG sobre la membrana plaquetaria, que van dirigidos a antígenos de dicha membrana, tales como las glucoproteínas Ib y IIb/IIIa. La destrucción de las plaquetas ocurre en los macrófagos esplénicos, como consecuencia de la presencia de receptores para la fracción constante de IgG en la membrana de dichos macrófagos esplénicos.

Por otra parte, es probable que también influyan otros mecanismos, como las células C citotóxicas autorreactivas, así como autoinmunidad humoral y celular, dirigida a los megacariocitos, lo que origina una producción alterada de las plaquetas.



Diagnóstico

Se basa en la demostración de trombocitopenia ($< 100.000/\text{mL}$), sin anemia ni leucopenia, tras descartar otras causas posibles. No se requiere la detección de anticuerpos antiplaquetarios por su escasa especificidad ► **MIR 19-20, 107.**

Se debe solicitar **serología de VIH y VHC** a todos los pacientes porque la trombocitopenia es muy común en estos casos y el tratamiento de la infección podría mejorar el recuento plaquetario sin otras intervenciones. Si el paciente presenta síntomas gastrointestinales se debe descartar infección por *H. pylori*.

También se deben solicitar **hormonas tiroideas** en caso de sospecha de hiper/hipotiroidismo, ya que se ha asociado la PTI con estas alteraciones. No está indicada de rutina la biopsia de médula, únicamente si se sospecha una patología distinta de la PTI (otras citopenias, rasgos displásicos en el frotis de sangre periférica, etc.) o si no se produce una respuesta adecuada al tratamiento.

Se deben solicitar **estudios inmunes** (anticuerpos antinucleares) si el paciente presenta sintomatología compatible con LES. Por otra parte, es útil solicitar inmunoglobulinas para descartar si la PTI es un fenómeno inmune asociado a una inmunodeficiencia común variable subyacente o un déficit selectivo de IgA.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento no es normalizar el número de plaquetas, sino tratar y prevenir el sangrado significativo (**Tabla 15.3**).

SANGRADO CRÍTICO	SANGRADO GRAVE
- Lugar: intracraneal, intraespal, intraocular, retroperitoneal o intramuscular con síndrome compartimental) - Inestabilidad hemodinámica - Compromiso respiratorio	Caída de la hemoglobina de 2 puntos o requerimiento de transfusión de 2 concentrados de hemáties

Tabla 15.3. Tipos de sangrado según la gravedad en pacientes con trombopenia.

Las **indicaciones de tratamiento**, por tanto, son las siguientes:

- Pacientes **con sangrado** crítico o grave:
 - Sangrado crítico:** gammaglobulina intravenosa, glucocorticoides y plaquetas. La gammaglobulina intravenosa en dosis elevadas bloquea los receptores de la fracción constante de IgG en los macrófagos esplénicos, con lo que la plaqueta no logra unirse al receptor y es destruida. Su vida media es muy corta y, por eso, debe unirse a los corticoides. Lo mismo ocurre con las plaquetas, que no suelen durar más de 1 h, por lo que es muy importante no administrarlas en monoterapia.
 - Sangrado grave:** inmunoglobulinas i.v. y glucocorticoides.
- Pacientes **sin sangrado** con plaquetas $< 20.000/\text{mL}$ (habitualmente no $> 30.000/\text{mL}$) o con sangrado leve (no cumple criterios de crítico ni de grave). En estos casos hay que valorar la edad del paciente, sus preferencias, su ocupación laboral y las comorbilidades asociadas. Por ejemplo, es aceptable el tratamiento en pacientes con > 30.000 plaquetas/ mm^3 sin sangrado si el paciente necesita tratamiento anticoagulante o antiagregante. El tratamiento de elección en estos casos son los glucocorticoides.

La **dosis** habitual de glucocorticoides es de 1 mg/kg de peso/día de prednisona ► **MIR 13-14, 108**, con lo que se origina una disminución de la fagocitosis por los macrófagos y una disminución de la síntesis de autoanticuerpos. A pesar de que se produce respuesta entre el 70-90% de los casos, un porcentaje importante de personas presentan recidiva de la trombopenia cuando se disminuye progresivamente la dosis de esteroides.

Si no existe respuesta a esteroides o el tratamiento esteroideo debe administrarse en dosis elevadas y por tiempos prolongados, con la consiguiente aparición de efectos secundarios, están justificadas las terapias de segunda línea. Entre ellas, se incluye la esplenectomía, los agonistas del receptor de trombopoyetina (p. ej., romiplostim o eltrombopag) o los inmunosupresores (de primera línea rituximab).

Para decidir el **tratamiento de segunda línea**, hay que tener en cuenta las preferencias del paciente, el riesgo de trombosis y de inmunosupresión, las comorbilidades y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Si lo que se prioriza es un tratamiento definitivo y el riesgo de trombosis y de inmunosupresión es aceptable, el tiempo de evolución de la PTI es de más de un año, con un riesgo quirúrgico aceptable, la mejor opción es la **esplenectomía**. Tras la intervención, se produce eliminación del principal lugar de destrucción plaquetaria y de síntesis de anticuerpos. Hasta el 80% de los pacientes esplenectomizados tienen una mejoría de la trombopenia.

Si el paciente desea la esplenectomía pero no es candidato, se pueden dar análogos de trombopoyetina como tratamiento puente hasta que sea candidato. Si la contraindicación de la esplenectomía es irreversible, lo ideal sería rituximab.

En cuanto a la decisión entre rituximab o análogos de la trombopoyetina en pacientes que no desean la esplenectomía, hay que tener en cuenta que el rituximab genera inmunosupresión, a veces prolongada tras el tratamiento.

Por otra parte, la respuesta del rituximab no es indefinida, sino que puede durar 1 o 2 años. Además, los riesgos infecciosos son mayores con rituximab. Por tanto, la ventaja de este fármaco con respecto a los análogos de trombopoyetina es que la posología es de una vez por semana durante cuatro semanas consecutivas.

Mientras que la posología de los análogos de la trombopoyetina es de duración indefinida.

■ Púrpura trombopénica trombótica (PTT) o síndrome de Moschowitz

Etiopatogenia y anatomía patológica

La etiología es desconocida, y debe diferenciarse de otras microangiopatías trombóticas relacionadas con el embarazo (síndrome HELLP, consistente en hemólisis, alteración de enzimas hepáticas, trombopenia y preeclampsia), enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, síndrome antifosfolípido), fármacos (quinina, gemcitabina, ciclosporina, tacrolimus, quimioterápicos, clopidogrel, ticlopidina), hipertensión maligna, neoplasias o trasplantes de progenitores hematopoyéticos u órgano sólido y el SHU.

La patogenia está en relación con la existencia de anticuerpos contra la metaloproteasa que degrada multímeros trombogénicos de alto peso molecular del factor vW (proteína ADAMTS-13) y hay también una forma congénita por mutación genética (enfermedad de Upshaw-Schulman) ► MIR 13-14, 106.

En anatomía patológica se demuestran trombos hialinos en arteriolas y capilares de cualquier tejido, sin reacción inflamatoria asociada (no se trata de una vasculitis).

Clínica

Se trata de una trombopenia de causa desconocida y de diagnóstico esencialmente clínico, que cursa con una característica péntada ► MIR 21-22, 160:

1. **Trombopenia con sangrado ocasional.**
2. **Anemia hemolítica microangiopática (presencia de esquistocitos en la sangre periférica)** ► MIR 16-17, 99.
3. **Fiebre.**
4. **Afección neurológica transitoria y fluctuante.**
5. **Disfunción renal.**

La enfermedad suele tener un comienzo brusco. Es más frecuente en mujeres de edad media.

Tratamiento

Sin tratamiento, esta enfermedad es mortal hasta en el 80-90% de las ocasiones. El tratamiento de elección son los **corticoides** junto con el **recambio plasmático**, que, por una parte, elimina los grandes multímeros del factor vW (liberados por las células endoteliales y los anticuerpos) y, por otra, aporta ADAMTS-13. Suele asociarse a esteroides ► MIR 14-15, 79.

Teniendo en cuenta su elevada mortalidad y que el resultado de los niveles de ADAMTS-13 se pueden demorar días, es necesario iniciar el tratamiento con recambio plasmático ante la sospecha clínica.

Rituximab también se usa como parte del tratamiento inicial junto con los corticoides y el recambio plasmático, ya que existe evidencia que demuestra una reducción del riesgo de exacerbación y recaída así como una aceleración en la respuesta al tratamiento.

Caplacizumab es un **nanoanticuerpo bivalente** que actúa sobre el factor de von Willebrand e inhibe su interacción con las plaquetas. En el contexto de la PTT impediría la adhesión de las plaquetas a los multímeros de factor de von Willebrand.

Disponemos de evidencia reciente de que su empleo, junto con el recambio plasmático, disminuyó el tiempo hasta la recuperación plaquetaria y la proporción de complicaciones (exacerbaciones, tromboembolismo o mortalidad) respecto al recambio plasmático solo. Se reserva, por tanto, para pacientes con alto riesgo (síntomas neurológicos/bajo nivel de conciencia/elevación de troponinas u otros datos clínicos de gravedad).

Otros tratamientos alternativos empleados son la esplenectomía, antiagregantes plaquetarios (clopidogrel y ticlopidina están contraindicados porque pueden ser causa de microangiopatía), vincristina, rituximab. La **transfusión de plaquetas** se reserva para **sangrados de especial gravedad**.

15.2. Trombocitopatías

Debe sospecharse una **alteración de la función plaquetaria** (Figura 15.1) cuando el tiempo de hemorragia se encuentra prolongado y el número de plaquetas es normal.

Las **trombocitopatías congénitas** son trastornos infrecuentes y, dentro de los trastornos adquiridos de la función plaquetaria, hay que recordar la uremia.

■ Enfermedad de Bernard-Soulier

También se denomina **enfermedad de las plaquetas gigantes**, y es un trastorno autosómico recesivo. Consiste en una alteración de las plaquetas para adherirse al endotelio vascular, por ausencia de la glucoproteína Ib, que es el receptor de la membrana de la plaqueta para el factor vW.

Como prueba de laboratorio, existe una ausencia de adhesión plaquetaria con ristocetina, que a diferencia de la enfermedad de von Willebrand, no se corrige tras administrar plasma normal (pues el problema está en la plaqueta y no en el plasma).

■ Trombastenia o enfermedad de Glanzmann

La trombastenia o enfermedad de Glanzmann es un trastorno también autosómico recesivo con morfología plaquetaria normal, a diferencia de la enfermedad anterior.

Se trata de un fracaso de la agregación de una plaqueta con otra, por ausencia del complejo de membrana GP IIb/GP IIIa, que es el receptor para el fibrinógeno.

Existe adhesión plaquetaria con ristocetina, pero no agregación con ADP, adrenalina o tromboxano ► MIR 17-18, 111.

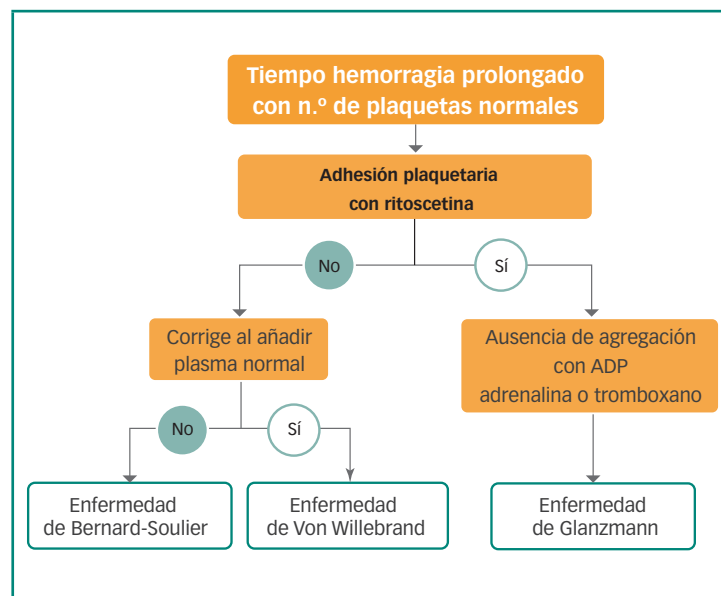


Figura 15.1. Algoritmo del diagnóstico diferencial de trombocitopatías.



15.3. Otras enfermedades de la hemostasia primaria

■ Enfermedad de von Willebrand

Es la diátesis hemorrágica hereditaria más frecuente. Se debe a anomalías cuantitativas y/o cualitativas del factor vW (sintetizado en el endotelio y los megacariocitos, es una glucoproteína que circula en plasma ligada al factor VIII coagulante). En el laboratorio existe alteración de la adhesión plaquetaria con ristocetina, pero que se corrige al administrar plasma normal.

Formas clínicas

En los casos leves, la hemorragia solamente aparece tras cirugía o traumatismos, siendo característico un tiempo de sangría prolongado con plaquetas normales, disminución de la concentración de factor vW y actividad reducida del factor VIII. Por descenso secundario del factor VIII se puede prolongar el TTPA ► **MIR 14-15, 81.**

- **Congénitas:**
 - **Tipo 1.** Autosómica dominante. Es un defecto cuantitativo (disminución de la cantidad de factor vW), que se suele asociar a disminución del factor VIII. Constituye el 70% de los casos.
 - **Tipo 2.** Defecto cualitativo (se sintetiza un factor vW que funciona de forma anormal). Suele ser un trastorno autosómico dominante.
 - **Tipo 3.** Se trata de un trastorno de deficiencia grave, autosómico recesivo, a diferencia de los anteriores. Es la forma más grave.
- **Adquiridas.** Anticuerpos contra el factor vW en lupus eritematoso sistémico, gammopatías monoclonales, procesos linfoproliferativos o hipernefroma.

La expresión clínica más frecuente de esta enfermedad es el sangrado otorrinolaringológico y las equimosis. En el tipo 3, por deficiencia grave de factor VIII, hay sangrado articular y hematomas musculares como en la hemofilia.

Tratamiento

Crioprecipitados y en la forma 1, acetato de desmopresina (DDAVP), que aumenta la liberación de factor vW.

■ Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weber)

Se trata de un trastorno autosómico dominante, que consiste en una malformación vascular congénita, con vasos reducidos a un simple endotelio, sin soporte anatómico ni capacidad contráctil.

Como consecuencia, se producen dilataciones vasculares, telangiectasias y fístulas arteriovenosas, que sangran espontáneamente o tras traumatismo mínimo. Aparecen lesiones en la mucosa nasal, labios, encías, lengua, boca (a veces no visibles hasta la edad adulta) (**Figura 15.2**), tracto gastrointestinal, genitourinario, traqueobronquial.



Figura 15.2. Enfermedad de Rendu-Osler-Weber.

La enfermedad se caracteriza por sangrados múltiples de repetición de todas estas diferentes localizaciones, que pueden manifestarse como anemia ferropénica si el sangrado no es aparente.

Casos clínicos

Una mujer de 32 años consulta porque tiene menstruaciones muy abundantes, de duración normal, y porque las heridas le sangran más de lo habitual. Como antecedente refiere que, 2 años antes, tuvo una hemorragia posparto copiosa que retrasó el alta hospitalaria. Como antecedente familiar, destaca que su abuela materna también tuvo hemorragias posparto inusuales. El hemograma fue completamente normal y el tiempo de hemorragia se prolongó hasta 10 minutos, estando también ligeramente prolongado el tiempo de tromboplastina (TPA) ¿Cuál es el trastorno de coagulación que padece?

- 1) Disfibrinogenemia.
- 2) Enfermedad de von Willebrand tipo I.
- 3) Enfermedad de von Willebrand tipo III.
- 4) Hemofilia A.

RC: 2

Una mujer de 42 años, sin antecedentes patológicos significativos, acude a Urgencias con cuadro de cefaleas y disminución del nivel de consciencia, asociado a un cuadro de petequias y equimosis. En el hemograma se objetiva una Hb de 8 g/dL y plaquetas de 30.000/mm³, reticulocitos 200.000/μL, con abundantes esquistocitos en el frotis, junto con datos de insuficiencia renal. ¿Cuál sería el tratamiento más adecuado con la sospecha diagnóstica?

- 1) Esteroides y gammaglobulina intravenosa.
- 2) Esteroides, gammaglobulina intravenosa y transfusión de plaquetas.
- 3) Recambio plasmático y transfusión de plaquetas.
- 4) Recambio plasmático y esteroides.

RC: 4

Una mujer de 35 años, diagnosticada hace 3 de púrpura trombocitopénica inmunitaria primaria, actualmente sin tratamiento, consulta por aparición reciente de sangrado gingival al cepillarse los dientes y petequias distales en extremidades inferiores. El hemograma es el siguiente: leucocitos 6.500/μL con fórmula normal, hemoglobina 13,5 g/dL, plaquetas 10.000/μL. ¿Cuál es el tratamiento más adecuado?

- 1) Esteroides y gammaglobulina intravenosa.
- 2) Esteroides, gammaglobulina intravenosa y transfusión de plaquetas.
- 3) Gammaglobulina intravenosa y transfusión de plaquetas.
- 4) Esteroides.

RC: 4



16

Alteraciones de la coagulación sanguínea

Orientación MIR

Los estados protrombóticos son un tema muy importante y rentable.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 22-23, 148; MIR 22-23, 150
- ▶ MIR 18-19, 97; MIR 18-19, 102
- ▶ MIR 17-18, 107
- ▶ MIR 16-17, 94
- ▶ MIR 15-16, 92
- ▶ MIR 14-15, 175
- ▶ MIR 12-13, 94

Conceptos clave

- ⦿ Como prototipo de alteración de la coagulación, hay que recordar la hemofilia A (déficit de factor VIII) y la B (déficit de factor IX), ambas de herencia recesiva ligada al X.
- ⦿ Hemorragia en tejidos blandos (psoas, hemartros; ¡no puncionar!). Gravedad variable, pero constante dentro de la misma familia.
- ⦿ Laboratorio: aumento TTPA con TP normal. Descenso de concentración del factor.
- ⦿ Tratamiento con factores recombinantes. No administrar AAS. Emergencias complejo de protrombina, ácido ϵ -aminocaproico, tranexámico.
- ⦿ En las trombofilias, pensar en el factor V Leiden (resistencia a proteína C activada) como trastorno más frecuente.
- ⦿ Se sospechará ante historia familiar, trombosis en sitios usuales e inusuales, recurrencias.
- ⦿ Hay que pensar en CID ante trombopenia, anemia microangiopática, prolongación de todos los tiempos, descenso de fibrinógeno y todos los factores de la coagulación y aumento de PDF y dímero D.
- ⦿ Múltiples causas (sepsis GN, leucemia M3, *abruptio*, etc.). Las neoplasias dan CID crónica. Tratamiento etiológico (el más importante) y de soporte.
- ⦿ Hay que recordar que, en la hepatopatía grave, la concentración de factor VIII es normal (es de síntesis endotelial) a diferencia de la CID (donde se consume).

16.1. Hemofilia A

■ Concepto

La hemofilia A se trata de la diátesis hemorrágica hereditaria más frecuente dentro de las carencias de los factores de coagulación. Es un **trastorno ligado al cromosoma X**, ya que el cromosoma X contiene los genes para la síntesis del factor VIII (la hemofilia B, deficiencia de factor IX o enfermedad de Christmas, también está ligada al cromosoma X, a diferencia de la deficiencia del resto de factores, que suelen ser trastornos autosómicos recesivos).

La gravedad clínica de la enfermedad es variable según familias, pero constante en una familia dada.

Se considera **hemofilia leve** cuando la actividad en el factor VIII se encuentra en una concentración del 5-25% de lo normal, **hemofilia moderada** cuando se encuentra una concentración del 1-5% y **grave** cuando la actividad es inferior al 1% (menor de 0,01 UI/mL).

Dado que las mujeres portadoras (al tener 2 cromosomas X, uno de ellos afectado) presentan una actividad del factor VIII de alrededor del 50%, no presentan sintomatología (hace falta un descenso al 25% para presentar síntomas).

■ Clínica

La clínica predominante son hematomas de tejidos blandos, hemartros, hemorragias internas de otros tipos, sangrado tras cirugía ► MIR 12-13, 94.

■ Diagnóstico

En el laboratorio, se caracteriza por presentar un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) prolongado, con un tiempo de protrombina normal. El diagnóstico se verifica con la **dosificación del factor VIII**.

Hay formas de **hemofilia A adquirida** en relación con autoanticuerpos anti-VIII de origen idiopático o secundario a fármacos (sulfamidas, penicilinas), enfermedades autoinmunitarias, periodo posparto o neoplasias. A diferencia de la forma **congénita**, el TTPA no corrige con plasma normal en una mezcla 1:1.

■ Tratamiento

Hasta la introducción de la inactivación viral para la preparación de los derivados en los años 80, era muy habitual la infección por VIH y VHC. A pesar de ello, en la actualidad es muy poco habitual que los pacientes hemofílicos nacidos a partir de 1985 hayan contraído una infección por VHC o VIH a consecuencia de un concentrado no tratado.

Si un paciente con VHC desarrollaba una cirrosis que requería un trasplante hepático, este también sería curativo para la hemofilia (puesto que aportaba endotelio vascular del donante con capacidad de síntesis de factor VIII) ► MIR 22-23, 148.

Por tanto, en la actualidad el tratamiento consiste en la **administración del factor deficitario en forma de concentrado liofilizado, del factor VIII, o factor VIII recombinante, preferiblemente**.

Durante el tratamiento crónico pueden aparecer anticuerpos antifactor VIII, que, como consecuencia, reducen la actividad de dicho factor y disminuyen la rentabilidad del tratamiento. En dicho caso, se aconseja **factor VII recombinante activado**. En situaciones de emergencia, si no se dispone del factor VIII, es posible administrar concentrado de complejo de protrombina, o mejor factor VII recombinante activado.

El **acetato de desmopresina** incrementa ligeramente la síntesis del factor VIII. En situaciones de emergencia se pueden utilizar también el ácido épsilon-aminocaproico o el tranexámico, que son antifibrinolíticos.

En general, no se aconseja la punción de los hemartros ni la administración de AAS (lo mismo que en el resto de los trastornos de la coagulación sanguínea).

El **emicizumab** es un anticuerpo asimétrico con una región de cadena variable de inmunoglobulina que se une con el factor IX activado y otra que se une al factor X (Figura 16.1). Mediante esta unión se activa el factor X y este, a su vez, desdobra la protrombina en trombina, sin necesidad del factor VIII.

El emicizumab es efectivo en pacientes con hemofilia grave, independientemente de si presentan anticuerpos frente al factor VIII o no. Permite una administración subcutánea mensual, mientras que con el factor VIII la posología es de dos veces por semana.

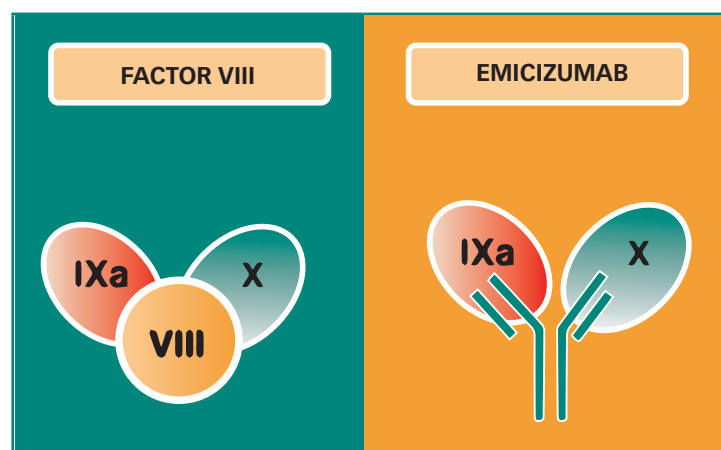


Figura 16.1. Estructura del emicizumab.

16.2. Deficiencias de otros factores de la coagulación

No existe ninguna peculiaridad concreta de ninguno de ellos y son muy poco frecuentes excepto la deficiencia del factor XI y la del VII ► MIR 15-16, 92.

También hay deficiencia de factores de coagulación mediadas por autoanticuerpos contra protrombina y factor V, fundamentalmente relacionados con betalactámicos, enfermedades autoinmunitarias, tumores sólidos y gammopatías monoclonales.



16.3. Trastornos congénitos protrombóticos

Casi todos los trastornos congénitos protrombóticos son **autosómicos dominantes**. Pueden ocasionarse procesos protrombóticos primarios en las disfibrinogenemias, la deficiencia de proteína C y S, la deficiencia de antitrombina III (AT-III), el factor V Leiden, la hiperhomocisteinemia, el exceso de factores de coagulación e inhibidores de fibrinólisis y la alteración genética protrombina 20210.

En la **deficiencia grave de AT-III** hay que tener en cuenta que la heparina no fraccionada ejerce su acción a través de la AT-III, en cuyo caso habría que asociar concentrado de AT-III a la heparina ► **MIR 18-19, 97**.

El **factor V Leiden** consiste en una mutación del factor V que lo hace resistente a la acción de la proteína C y puede justificar hasta un 25% de los casos de trombosis de repetición ► **MIR 16-17, 94**.

Estos estados protrombóticos, con frecuencia, precisan un factor desencadenante adquirido (embarazo, puerperio, anovulatorios) para que suceda el evento tromboembólico que, generalmente, tiene lugar en territorios venosos similares a los de la población general, aunque es típica su aparición en localizaciones peculiares como, por ejemplo, las venas mesentéricas.

Recuerda

- **Trombosis en sitios inusuales:** trombofilias hereditarias, hemoglobinuria paroxística nocturna y neoplasias mieloproliferativas crónicas.

Habría que sospechar un estado de trombofilia congénita en pacientes jóvenes con trombosis, y más si existen antecedentes familiares o recurrencia trombótica.

El tratamiento del episodio agudo tromboembólico es similar al de la población general; se mantiene anticoagulación indefinida en casos de trombosis grave, recurrente o procesos con elevado riesgo de recurrencia.

El manejo de la situación de **trombofilia en el embarazo** se puede resumir en las siguientes guías ► **MIR 17-18, 107**:

- **Con tromboembolismo venoso (TEV) previo:** profilaxis posparto de 6 semanas.
 - Si existe **riesgo moderado-alto** de recurrencia de TEV (episodio no provocado, relacionado con embarazo o estrógenos o múltiple): profilaxis durante embarazo (HBPM desde el primer trimestre).
 - Si hay **riesgo bajo** de recurrencia de TEV (único asociado con factor de riesgo transitorio no relacionado con embarazo o estrógenos): vigilancia.
- **Sin TEV previo:**
 - **Con historia familiar de TEV:**
 - › Homocigotos V Leiden o mutación II: profilaxis embarazo y posparto.
 - › Resto: profilaxis posparto.
 - **Sin historia familiar de TEV:**
 - › Homocigotos V Leiden o mutación II: profilaxis posparto.
 - › Resto: vigilancia.

Recuerda

- Algunos casos típicos de trombofilias:
 - Paciente que no responde a heparina: déficit de AT-III.
 - Paciente con necrosis cutánea tras toma de anticoagulante oral: déficit de proteína C o S.

16.4. Síndromes de coagulación intravascular diseminada (CID)

■ Concepto

El síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) consiste en **trastornos** en los que se produce una **activación excesiva de la coagulación sanguínea** que ocasiona trombosis, consumo de plaquetas y de factores de la coagulación, lo que favorece la **aparición de hemorragias**.

■ Etiología

Al considerar la etiología de la **coagulación intravascular diseminada**, hay que **tener en cuenta**:

- **Infecciones**, sobre todo, sepsis por gramnegativos.
- **Problemas obstétricos:**
 - *Abruptio*.
 - Retención de feto muerto.
 - Embolismo de líquido amniótico.
 - Aborto séptico.
 - Toxemia del embarazo.
- **Neoplasias:** fundamentalmente las leucemias agudas promielocíticas. Hay que recordar la variedad de CID crónica en el resto de las neoplasias.
- **Fenómenos autoinmunitarios.**
- **Traumatismos masivos.**

La CID se puede clasificar **según su mecanismo patogénico** en aguda y crónica:

CID aguda/descompensada

La exposición masiva a factor tisular o a otros factores que activan la agregación y coagulación de manera exponencial. En esos casos, se consumen las plaquetas y los factores de la coagulación, por lo que se prolongan todos los tiempos. Además, los productos de degradación de la fibrina dificultan la agregación plaquetaria.

Todo ello contribuye a que las principales manifestaciones clínicas sean hemorrágicas y por tanto el tratamiento se basa en plasma fresco congelado y transfusión de plaquetas.

Las situaciones que generan una CID aguda son:

- Sepsis.
- Traumatismos.
- Leucemia promielocítica aguda.

CID crónica/compensada

La exposición a cantidades de factor tisular es menor o es más intermitente, por lo que, aunque se provoca el consumo de plaquetas y factores de la coagulación, hay tiempo a que se formen nuevas plaquetas y factores de la coagulación.

De esta manera, no tiene por qué aparecer prolongación de los tiempos de coagulación y el número de plaquetas está levemente reducido o es normal.

Por otra parte, el hígado tiene tiempo de degradar los productos de degradación de la fibrina, por lo que no se causan alteraciones de la agregación secundarias y lo que más predomina son las manifestaciones tromboticas o los pacientes asintomáticos.

La CID crónica se observa, sobre todo, en neoplasias malignas pancreáticas, ováricas, gástricas y cerebrales.

En la **Tabla 16.1** se resumen los dos tipos de CID según su mecanismo patogénico:

PARÁMETRO	AGUDA O DESCOMPENSADA	CRÓNICA O COMPENSADA
Plaquetas	Reducidas	Levemente reducidas/normales
Tiempo de coagulación	Prolongado	Normal (TT puede estar levemente prolongado)
Fibrinógeno	Reducido	Normal/levemente elevado
Otros factores de coagulación	Reducidos	Normales
Productos de degradación de la fibrina (dímero D...)	Elevados	Elevados
Etiologías frecuentes	Leucemia promielocítica aguda, sepsis, traumatismos	Cáncer pancreático, ovárico, gástrico, cerebral

Tabla 16.1. Clasificación de la CID.

Clínica

Como consecuencia del consumo progresivo de factores de coagulación y plaquetas tras la activación, en las fases finales de la enfermedad se produce el fenómeno opuesto, consistente en hemorragias generalizadas.

En ocasiones se observan trombos en vasos de gran calibre.

Recomenda

- El exceso de trombina y el resultante depósito de fibrina favorecen la agregación plaquetaria y el consumo de factores de la coagulación.
- La excesiva producción de plasmina en respuesta a la microtrombosis intravascular generalizada degrada el fibrinógeno, la fibrina y otros factores de coagulación.
- La hiperfibrinólisis y el consumo de factores favorecen la aparición de hemorragias.

Diagnóstico

El diagnóstico del CID se realiza mediante:

- **Extensión de sangre periférica.** Como consecuencia de la formación de coágulos en la microcirculación, se produce una hemólisis microangiopática (presencia de esquistocitos en sangre periférica). También se objetiva trombopenia.
- **Pruebas de laboratorio.** En las pruebas se pueden encontrar las siguientes alteraciones ► **MIR 22-23, 150; MIR 18-19, 102; MIR 14-15, 175:**
 - Trombopenia.
 - Prolongación de los tiempos de hemorragia, protrombina, trombo-plastina parcial y trombina.
 - Descenso del fibrinógeno y de los factores de la coagulación.
 - Disminución de la AT-III (que se consume en un intento de frenar el exceso de coagulación).
 - Incremento de PDF (productos de degradación de la fibrina) y dímero D.

La CID suele ser un proceso agudo, aunque hay que recordar que, sobre todo en caso de neoplasias, las manifestaciones clínicas pueden ser crónicas.

Tratamiento

Puede administrarse **heparina de bajo peso molecular** (HBPM) para disminuir la coagulación sanguínea exacerbada en la forma de CID crónica y no en la aguda, por el riesgo de hemorragia.

Debido a que se están consumiendo plaquetas y factores de coagulación, se aconseja **administración de plasma o plaquetas** cuando se produce un descenso llamativo o hay hemorragias.

Una medida imprescindible es el tratamiento etiológico.

En la **Figura 16.2** se esquematiza el **diagnóstico diferencial de los trastornos de la coagulación**.

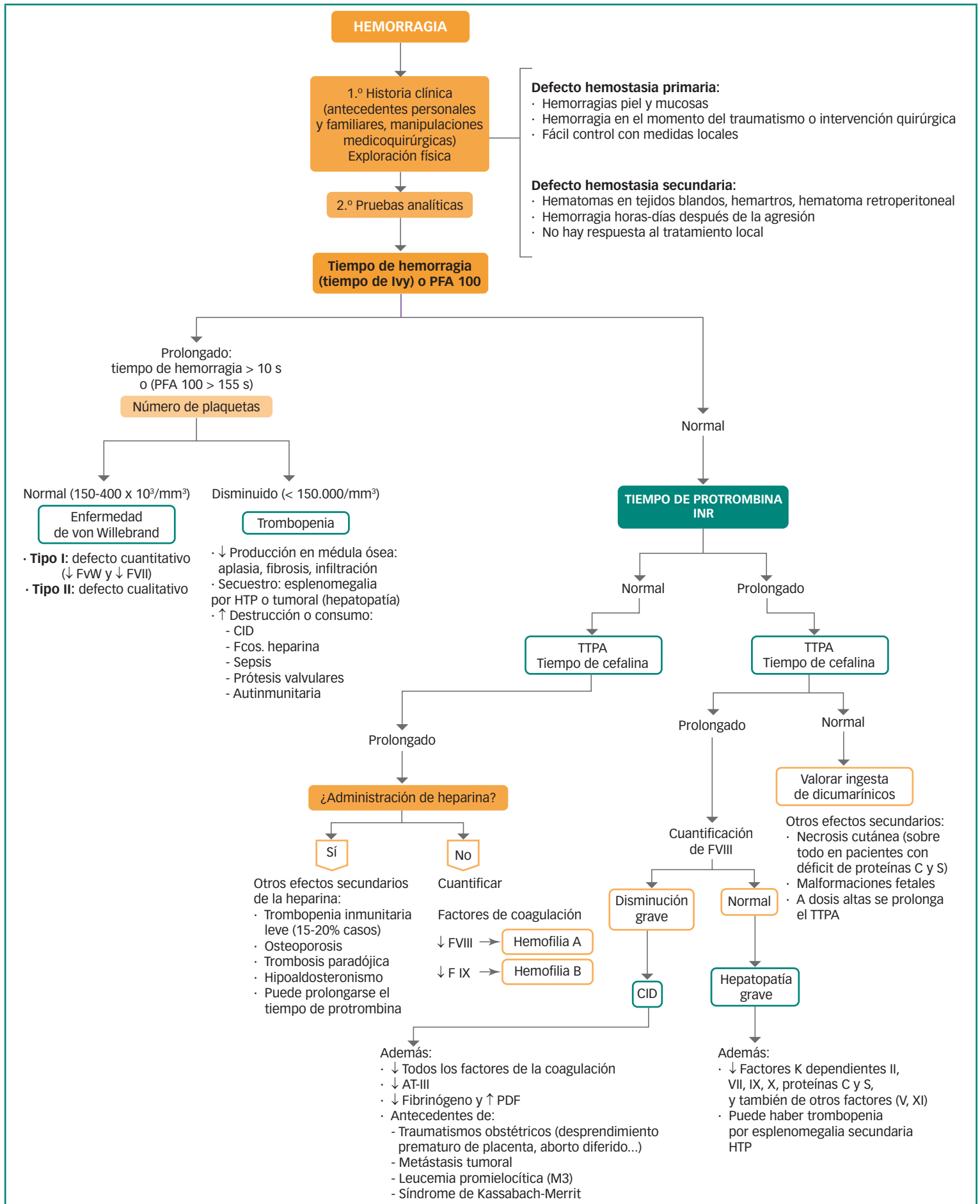


Figura 16.2. Diagnóstico diferencial de los trastornos de la coagulación.

Casos clínicos

Considerando los resultados que se exponen a continuación, ¿cuál cree que es el diagnóstico más probable? Hemograma: leucocitos 2.500/ μ L, hemoglobina 11 g/dL, plaquetas 70.000/ μ L. Estudio de coagulación: prolongación de tiempo de protrombina (TP), de tromboplastina (TTPA) y de trombina (TT).

- 1) Púrpura trombocitopénica trombótica.
- 2) Tratamiento con heparina no fraccionada intravenosa.
- 3) Terapia con dicumarínicos.
- 4) Coagulación intravascular diseminada aguda.

RC: 4



17

Terapias en hematología

Orientación MIR

Es importante manejar la terapia antivitaminas K y con heparinas, pues han cobrado importancia los anticoagulantes de acción directa. También hay que conocer las principales complicaciones, especialmente la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y la reacción hemolítica aguda postransfusional.

Preguntas MIR

- MIR 23-24, 156
- MIR 22-23, 121
- MIR 21-22, 159
- MIR 20-21, 57
- MIR 19-20, 13
- MIR 18-19, 40; MIR 18-19, 98; MIR 18-19, 103; MIR 18-19, 104
- MIR 17-18, 108; MIR 17-18, 109; MIR 17-18, 113
- MIR 16-17, 38; MIR 16-17, 95
- MIR 15-16, 93; MIR 15-16, 97; MIR 15-16, 98; MIR 15-16, 99
- MIR 14-15, 210
- MIR 13-14, 45

Conceptos clave

- Heparina no fraccionada (intravenosa): acción a través de AT-III. Control: TTPA (entre 1,5-2,5). Vida media: aproximadamente 6 h.
- Efecto secundario más frecuente: hemorragia (peculiar: retroperitoneal), trombopenia que a veces implica trombosis (cuyo tratamiento es análogos de heparina, inhibidores de trombina: fondaparinux, argatroban).
- Antídoto: sulfato de protamina.
- Heparina fraccionada o de bajo peso molecular (subcutánea): solo antifactor Xa. Menor hemorragia y efectos secundarios. No precisa controles generalmente.
- Los antivitaminas K inhiben el efecto de la vitamina K a nivel hepático (factores K dependientes: II, VII, IX, X, proteína C y S). Control TP/INR (2-3).
- Demora en alcanzar efecto y desaparición tras la suspensión (72-96 h). Por ello, ante trombosis agudas, se administra heparina y luego anticoagulantes orales.
- Múltiples interacciones medicamentosas: rifampicina inductora de su metabolismo, ↓ concentración.
- Efecto secundario más frecuente: hemorragia, necrosis cutánea, malformaciones fetales.
- Antídoto: vitamina K y plasma.
- AAS: inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria irreversible durante el tiempo de vida plaquetario (10 días).
- El trasplante autólogo permite dar quimioterapia a altas dosis a tumores quimiosensibles. No implica una modificación en el sistema inmunitario del receptor. Se usa con más frecuencia en el mieloma y el linfoma.
- El trasplante alogénico sustituye una hematopoyesis enferma por una sana y reemplaza el sistema inmunitario del receptor por completo. Se usa con más frecuencia en leucemias agudas por el efecto injerto frente a leucemia. Puede usarse en la aplasia medular y en enfermedades hereditarias (talasemia mayor, drepanocitosis grave, entre otras).
- La principal complicación del trasplante alogénico es la infección, seguida por la enfermedad de injerto contra receptor.
- Se debe transfundir aquel producto que precise el paciente (hematíes, plaquetas, plasma o sus componentes), casi nunca sangre completa.
- La necesidad transfusional depende, en las anemias, más de la situación clínica que del valor de hemoglobina del paciente.
- En transfusiones de hematíes hay que utilizar hematíes del mismo grupo sanguíneo del receptor, o al menos, que el receptor no tenga anticuerpos contra los hematíes transfundidos (los del grupo ABO son naturales, los de Rh precisan contacto previo con el antígeno).
- La reacción hemolítica aguda postransfusional grave es motivada por incompatibilidad ABO.
- La fiebre es la complicación postransfusional más frecuente.

17.1. Anticoagulantes

■ Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular

La **heparina no fraccionada (HNF)** presenta un efecto anticoagulante en relación con la AT-III. Se administra por vía intravenosa y tiene vida media corta, por lo que se administra en bombas de infusión continua.

Su actividad se debe controlar mediante el TTPA, que debe mantenerse entre 1,5-2,5 veces el control.

Las **heparinas de bajo peso molecular (HBPM)** tienen características similares a la HNF, aunque con un menor riesgo hemorrágico al no presentar acción antitrombina, sino solo anti-X activado. No pueden emplearse en la trombopenia inducida por heparina, ya que presentan reactividad cruzada. También tienen menos efectos secundarios, excepto la frecuencia de hipoaldosteronismo.

Se administran por vía subcutánea, tienen una vida media más prolongada que las HNF y no necesitan control de tiempo de coagulación, si bien su actividad puede ser controlada mediante la determinación de actividad antifactor Xa en aquellos pacientes con el volumen de distribución alterado, en mujeres embarazadas y en pacientes que presentan eventos trombóticos a pesar del tratamiento con HBPM. Es posible su uso en gestantes.

Recuerda

- La HBPM no necesita control, excepto en pesos extremos y en insuficiencia renal avanzada. La prueba que se debe realizar en estos casos es la inhibición del factor Xa (anti-Xa).

■ Contraindicaciones absolutas para el tratamiento con heparina

Las contraindicaciones absolutas para el tratamiento con heparina son:

- Hipertensión arterial maligna.
- Sangrado activo.
- Hemorragia cerebral o subaracnoidea.
- Cirugía ocular, cerebral o de médula espinal reciente.
- Alergia al fármaco.
- Trombocitopenia inducida por heparina con trombosis.

■ Efectos secundarios de la heparina

Hay que señalar los siguientes efectos secundarios:

- El más frecuente es el **sangrado** por exceso de dosis. Una localización peculiar de la hemorragia es el retroperitoneo. Esta posee un cuadro clínico característico con dolor lumbar, sudoración, signos de mala perfusión periférica, disminución de la presión arterial, palidez, taquicardia y anemia que se corrige con transfusiones.

- **Trombopenia inducida por heparina (TIH).** Es un trastorno inmunitario causado por el desarrollo de anticuerpos IgG contra el complejo heparina-factor4 plaquetario que se presenta entre el 1-5% de los pacientes tratados con heparina (porcentajes menores con HBPM) ► **MIR 21-22, 159; MIR 16-17, 38.** La trombopenia suele ser moderada con una mediana de $50-60 \times 10^3/\text{dL}$ en el nadir, aunque se han descrito casos de trombocitopenia grave. En estos casos los niveles de anticuerpos son altos y se han observado complicaciones graves trombóticas venosas y arteriales. El momento en el que se produce la trombopenia en relación con la heparina es de especial interés, pues el recuento plaquetario suele empezar a caer a partir de los 5-10 días desde el inicio de la heparina. Se puede observar una caída más rápida en el recuento de plaquetas en pacientes que han estado expuestos recientemente a la heparina (en los 3 meses anteriores), debido a la presencia de anticuerpos antiheparina/FP4 o incluso caída de los recuentos días o semanas después de haber finalizado el tratamiento con heparina.

La TIH se caracteriza por un aumento de complicaciones tromboembólicas (sobre todo venosas). Aparecen entre el 20-50% de los casos. La unión del inmunocomplejo IgG-heparina-factor4 al receptor de trombina plaquetario activa las plaquetas, que liberan factor tisular y activan la coagulación.

Se trata con la retirada de la heparina (o productos que la contengan) y con la administración de danaparoides, un análogo de heparina o inhibidores de trombina (argatroban o fondaparinux).

- **Osteoporosis.**
- **Hipersensibilidad.**
- **Necrosis cutánea.**
- **Alopecia.**
- **Hipoaldosteronismo por disminución de síntesis suprarrenal de aldosterona.**

El antídoto de la heparina es el sulfato de protamina.

■ Fondaparinux

Es un análogo sintético de una única secuencia de pentasacáridos que "imita" la interacción heparina-antitrombina. Una vez que el complejo pentasacárido-antitrombina se une al factor Xa, el pentasacárido se disocia del complejo antitrombina-Xa y puede ser reutilizado. Se administra por vía subcutánea y puede ser usado en caso de TIH como alternativa. No tiene antídoto, por lo que, si existe sangrado en el contexto de tratamiento con fondaparinux, hay que emplear concentrados de factor VII recombinante. El factor VII activa la coagulación mediante activación plaquetaria y de factores tisulares.

■ Antivitamina K

Inhiben las reductasas de vitamina K, que reducen la vitamina oxidada tras la gammacarboxilación de los residuos de ácido glutámico en los factores II, VII, IX, X, PC y PS (la carboxilación requiere vitamina K reducida como coenzima) ► **MIR 13-14, 45.**

La disminución de residuos gammacarboxiglutamato altera la actividad de los factores, que son incapaces de fijar calcio y experimentar cambios conformacionales necesarios para su función.

En el caso del acenocumarol, el efecto anticoagulante se demora entre 36 y 96 h desde el inicio de su administración.



El control de la medicación anticoagulante se realiza según el tiempo de protrombina.

El INR es una medida de normalización del tiempo de protrombina internacional y debe mantenerse entre 2-3.

El INR debe ser mayor en caso de válvulas protésicas mecánicas y embolias de repetición en el seno de tratamiento anticoagulante oral previo (2,5-3,5).

Efectos secundarios de los antivitamina K

Los efectos secundarios de los antivitamina K son ► MIR 19-20, 13:

- El más frecuente es el **sangrado** por exceso de actividad.
- **Necrosis cutánea.** Tiene lugar entre los días 3-8 del tratamiento, como consecuencia de una trombosis extensa de vénulas y capilares en el tejido celular subcutáneo. Es más frecuente en personas con deficiencia de proteína C y S, pero también aparece sin estas carencias ► MIR 15-16, 93.
- **Malformaciones fetales.** Óseas, microcefalia, ceguera, retraso mental (denominada embriopatía por warfarina).

El antídoto es la administración de vitamina K. Puesto que tarda tiempo en revertir el efecto de los antivitamina K (12-24 h), en situaciones de extrema urgencia se administra complejo protrombínico, plasma o factor VII recombinante (revierte el efecto en minutos) ► MIR 16-17, 95.

■ Anticoagulantes de acción directa

Son anticoagulantes de acción directa:

- **Apixabán, rivaroxabán y edoxabán.** Son inhibidores directos del factor Xa.
- **Dabigatrán etexilato.** Profármaco del dabigatrán, inhibidor de la trombina (libre y unida al coágulo) ► MIR 14-15, 210.

No requieren valoración de laboratorio para control y carecen de antídoto, y ante sangrado se aconseja administrar complejo protrombínico o factor VII recombinante.

No deben emplearse en embarazo, lactancia, prótesis valvulares cardíacas ► MIR 20-21, 57 e insuficiencia renal avanzada (CCr menor de 30 mL/min para dabigatrán y 15 mL/min el resto).

Como antídotos, se encuentran idarucizumab, anticuerpo monoclonal anti-dabigatrán, y andexanet *alfa*, factor Xa modificado sin efecto coagulante, con alta afinidad por los inhibidores del factor Xa ► MIR 18-19, 98.

■ Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas en pacientes anticoagulados

El manejo de las complicaciones hemorrágicas de los pacientes en tratamiento con anticoagulante debe ser siempre **individualizado**, valorando siempre el riesgo embólico/hemorrágico, y de acuerdo con la gravedad y la localización de la hemorragia.

• Pacientes con antivitamina K:

- **INR supratrapéutico sin hemorragia.**
 - › Considerar error en la toma, enfermedad intercurrente, interacción medicamentosa o cambio en la dieta.
 - › Suspender de forma temporal la administración del fármaco anticoagulante ► MIR 22-23, 121.
 - › En pacientes con INR > 5, valorar la administración de Vitamina K.
- **INR supratrapéutico con hemorragia.**
 - › **Leve:** suspender el tratamiento hasta que ceda el sangrado y se recupere el y administrar vitamina K oral.
 - › **Moderada-grave:** suspender tratamiento anticoagulante, administración de vitamina K endovenosa y valorar necesidad de complejo protrombínico (si riesgo vital, hemorrágica intracraneal o cirugía urgente).

• Pacientes con anticoagulantes de acción directa:

- **Hemorragia leve:**
 - › Preguntar acerca de la última administración del fármaco y su dosis.
 - › Retrasar o interrumpir temporalmente el tratamiento anticoagulante.
- **Hemorragia moderada-grave:**
 - › Interrumpir el tratamiento.
 - › Transfusión de hemoderivados (hematíes y/o plaquetas) según necesidad.
 - › Si hubiera coagulopatía asociada, valorar plasma fresco congelado (no como agente reversor).
 - › Si la última administración del fármaco fue hace menos de 2h, valorar la posibilidad de carbón activado.
 - › Si a pesar del resto de medidas persiste sangrado y/o compromiso hemodinámico, hay que valorar agentes reversores:
 - Idarucizumab en aquellos pacientes que toman dabigatrán ► MIR 17-18, 108.
 - Andexanet alfa en pacientes que toman anti-Xa.

17.2. Antiagregantes plaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios pueden ser:

- **AAS.** Inhibe de manera irreversible la ciclooxigenasa plaquetaria, acción que persiste durante toda la vida de la plaqueta (10 días). De esta manera, se provoca una disminución de la síntesis de tromboxano A₂, que es un agregante plaquetario ► MIR 18-19, 40.
- **Dipiridamol.** Inhibe la fosfodiesterasa, por lo que se produce una disminución de la conversión del adenosín monofosfato cíclico (AMP) cíclico plaquetario en ADP (que es un agregante plaquetario).
- **Ticlopidina y clopidogrel.** Inhiben la agregación plaquetaria dependiente de ADP.
- **Inhibidores de la GP IIb/IIIa.** Abciximab, tirofiban, eptifibatida: su uso clínico se circunscribe sobre todo al contexto de los síndromes coronarios agudos o intolerancia al AAS.

La suspensión de la medicación antitrombótica ante procedimientos invasivos, con riesgo significativo de sangrado, debe hacerse 5 días antes en el caso de antivitamina K, 6 h para la HNF intravenosa, 24 h para HBPM, 2 días para anticoagulantes de acción directa y 7-10 días, en general, para medicación antiagregante plaquetaria. En situación de alto riesgo trombótico, se realiza terapia puente con HNF desde la suspensión del resto de anticoagulantes.

17.3. Trasplante de progenitores hematopoyéticos

■ Concepto y procedimiento

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es una terapia con fin curativo. Se basa en la capacidad de regenerar todo el sistema hematopoyético que tiene la infusión de células progenitoras hematopoyéticas a un paciente que ha recibido un tratamiento de acondicionamiento basado en quimioterapia. Por tanto, en la técnica del trasplante hay dos actos clave: **la administración de quimioterapia de acondicionamiento y la administración (infusión) de las células progenitoras.**

La quimioterapia de acondicionamiento tiene una doble intención: eliminar el clon maligno (enfermedades neoplásicas) o la celularidad enferma (en el caso de enfermedades genéticas) e inmunosuprimir al receptor (solo en el TPH alogénico). Este acondicionamiento puede ser:

- **Mieloablatoivo:** elimina más celularidad del paciente, más tóxica.
- **No mieloablatoivo o de intensidad reducida:** basado en mayor inmunosupresión, menos tóxico. Se emplea en pacientes mayores de 50 años.

Una vez administrada la quimioterapia e infundidos los progenitores sucede un período de aplasia de 2 a 4 semanas hasta que estos comienzan a funcionar adecuadamente. Este tiempo puede reducirse con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).

Durante el período de aplasia será necesario dar soporte transfusional con plaquetas para mantener cifras ($> 20.000/m^3$) y hemáties para mantener Hb > 7 g/dL. Los hemoderivados deben ser irradiados para evitar el riesgo de EICR transfusional desde un mes antes del trasplante hasta 6 meses/1 año (Figura 17.1).

■ Selección de pacientes

En general, se reserva el trasplante alogénico para pacientes menores de 70 años por la mayor incidencia de complicaciones. La edad se puede ampliar hasta 75 años en casos seleccionados de trasplante autólogo de progenitores en pacientes sin comorbilidades importantes y enfermedades de alto riesgo.

■ Indicaciones del trasplante

Las indicaciones para el trasplante son oncológicas (las más frecuentes) y de otros tipos. La indicación más frecuente de trasplante alogénico es la LMA y de trasplante autólogo, el MM.

- **Trasplante alogénico:**
 - Patología hematológica maligna LMA, SMD, LLA, MF, LMC en fase blástica o refractaria a inhibidores de tirosina-quinasa (ITK).
 - Patología no neoplásica: aplasia medular grave y las enfermedades congénitas o genéticas, como las siguientes:
 - Inmunodeficiencias congénitas, granulomatosis crónica, síndrome de Chediak-Higashi.
 - Enfermedades del hematíe: talasemia mayor, drepanocitosis.
 - Insuficiencias medulares congénitas: anemia aplásica congénita o anemia de Fanconi, síndrome de Blackfan-Diamond o eritroblastopenia congénita, síndrome de Kostmann o agranulocitosis congénita.
 - Enfermedades metabólicas de depósito.
- **Trasplante autólogo:** la intención del trasplante es administrar quimioterapia a altas dosis a tumores quimiosensibles para profundizar en la respuesta tumoral.
 - Patología hematológica maligna: mieloma múltiple (indicación más frecuente), LNH y LH en recaída.
 - Tumores sólidos de la edad pediátrica y adolescencia, como tumores germinales, neuroblastoma, meduloblastoma, sarcoma de Ewing y tumor de Wilms. En estos casos se realiza trasplante autólogo.

■ Selección del donante

El donante ideal es un familiar idéntico según el sistema HLA, sin necesidad de la compatibilidad ABO.

La tipificación del sistema HLA se establece a nivel molecular para 6 antígenos (Ag) en cada haplotipo, los 3 de clase I (A, B y C) y los más polimórficos de la clase II (DR, DQ y DP), de manera que para que un donante sea idéntico, debe compartir los 12 alelos. Pueden seleccionarse donantes no emparentados idénticos o con diferencia en 1 *loci* HLA (pero con mayor riesgo de enfermedad de injerto contra receptor).

En caso de no tener donante idéntico, puede optarse por un familiar haplo-idéntico (solo 1 haplotipo idéntico) y emplear ciclofosfamida los días +3 y +4 postrasplante para disminuir el riesgo de EICR.

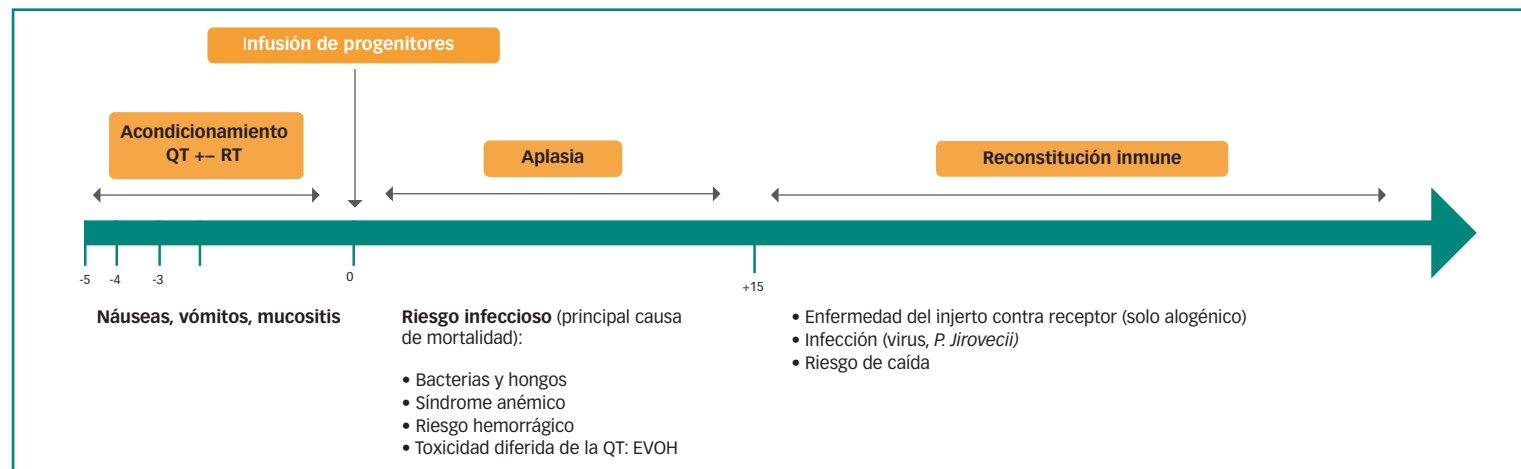


Figura 17.1. Cronología de las complicaciones del trasplante.



Fuentes de los progenitores hematopoyéticos

Una vez identificado el donante, los progenitores hematopoyéticos (CD34+) pueden provenir de ► **MIR 17-18, 113**:

- **Médula ósea.** Se reserva para la aplasia medular.
- **Sangre periférica.** Modalidad más empleada. Se movilizan los precursores a la sangre periférica tras la administración de quimioterapia o G-CSF, que pueden criopreservarse durante años. Prendimiento más rápido del injerto, y mayor tasa de enfermedad de injerto contra receptor crónica (EICRC).
- **Sangre de cordón umbilical.** Uso casi exclusivo en pacientes pediátricos (dada la baja celularidad de CD34+ que presentan).

Complicaciones

Las complicaciones pueden ocurrir por distintos motivos, como veremos a continuación.

Infección

La infección es la **primera causa de mortalidad** en el período postrasplante inmediato, y es el riesgo infeccioso sustancialmente mayor en el trasplante alogénico.

En el autotrasplante la reconstitución inmunitaria es más rápida por la menor mieloablación y la no necesidad de inmunosupresores. El principal período de riesgo infeccioso es la neutropenia en el período de aplasia posquimioterapia y disminuye tras el prendimiento de neutrófilos.

En el trasplante alogénico el riesgo infeccioso es mayor y más prolongado en el tiempo, debido a la necesidad de tratamiento inmunosupresor durante los primeros meses y la reconstitución inmune linfóide más diferida (6-9 meses). Además, tanto la EICR como su tratamiento aumentan el riesgo infeccioso, sobre todo de infección fúngica.

Por ello, se realiza profilaxis antiinfecciosa de manera rutinaria:

- **Antifúngica.** Frente a *Candida* y *Aspergillus* con fluconazol en el período de neutropenia. En caso de EICR debe administrarse posaconazol mientras dure el tratamiento.
- **Antiviral.** Con aciclovir durante el primer año postrasplante (previene reactivaciones de herpesvirus). Letermovir es el único fármaco que disminuye la incidencia de reactivación de CMV, virus de gran relevancia en el período postrasplante y cuya viremia debe monitorizarse cada semana, pues en caso de positivizarse precisa tratamiento (ganciclovir).
- **Cotrimoxazol.** Profilaxis frente a *Pneumocystis* y *Toxoplasma* durante al menos 9 meses postrasplante.
- NO se recomienda la profilaxis antibiótica de manera generalizada.

Fallo o rechazo del injerto

Complicación muy infrecuente pero extremadamente grave, pues precisa un segundo trasplante. Mayor riesgo en la aplasia y otras insuficiencias medulares, probablemente por alteraciones del microambiente medular y mecanismos inmunes.

Enfermedad venooclusiva hepática

Complicación infrecuente (aunque probablemente infradiagnosticada), aunque muy relevante del trasplante alogénico, debido a su potencial gravedad.

Se trata de una endotelopatía en la que, por una lesión de las sinusoides hepáticas como consecuencia de las terapias utilizadas en el acondicionamiento, se produce una **rotura de la barrera sinusoidal con el paso de células sanguíneas al espacio de Disse**. Esto conlleva una disminución del calibre de los sinusoides y a la aparición de hipertensión portal. Suele aparecer en las primeras 3 semanas pos-TPH y se caracteriza por la aparición de hepatomegalia dolorosa, aumento del perímetro abdominal, ascitis, aumento de peso, hiperbilirrubinemia > 2 mg/dL y trombocitopenia.

Los principales factores de riesgo son los regímenes de quimioterapia mieloablativos basados en citotóxicos alquilantes (busulfán, ciclofosfamida) así como la radioterapia corporal total, el TPH de donante no emparentado, hepatopatía previa, edad avanzada y aquellos pacientes que se someten a un segundo trasplante.

Es una complicación con frecuencia grave, con elevada mortalidad por disfunción multiorgánica en sus formas graves. En su tratamiento se utiliza defibrotide ► **MIR 18-19, 104**.

Enfermedad de injerto contra receptor aguda (EICRa)

Es exclusiva del trasplante alogénico, pues se produce por la activación de linfocitos T del donante frente a tejidos del receptor. Es una complicación frecuente (50-60%), aunque solo entre un 20-30% presenta formas graves. Suele aparecer en los primeros 100 días ► **MIR 17-18, 109** y puede afectar a la piel (rash), el tubo digestivo (diarrea), el hígado o a una combinación de estos órganos.

En su prevención se emplean inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina, metotrexato) y, en ocasiones, ciclofosfamida los días +3 y +4 posinfusión ► **MIR 15-16, 99**.

El tratamiento de primera línea del EICR son los corticoides a dosis altas (1-2 mg/kg en función de la gravedad). En caso de refractariedad, ruxolitinib suele ser el tratamiento de elección. Otras opciones son fotoaféresis extracorpórea, micofenolato, células mesenquimales o ensayos clínicos. Recientemente se ha aprobado el uso de belumosudil (inhibidor de ROCK 2).

Enfermedad de injerto contra receptor crónica (EICRc)

Puede aparecer en un 50% de los pacientes, por lo común una vez retirados los inmunosupresores. Puede afectar a prácticamente cualquier órgano, de manera aislada o simultánea. La afectación más frecuente es la mucosa (ojo y boca secos) y la cutánea (muy variable, desde afectación a la pigmentación de la piel hasta esclerodermia).

Otras afectaciones comunes son digestivas (disfagia, diarrea), hepáticas y del aparato locomotor. La afectación pulmonar, con cuadros similares a enfermedades intersticiales, marca el pronóstico de estos pacientes.

El tratamiento de primera línea son los corticoides.

Recurrencia de la leucemia

Es más frecuente en pacientes que no sufren manifestaciones de EICR, lo que habla a favor de un efecto antileucémico del injerto en trasplante alogénico.

17.4. Grupos sanguíneos

Se conocen alrededor de 300 antígenos (Ag) eritrocitarios, pero los más importantes corresponden a los **sistemas ABO y Rh**.

■ Sistema ABO

Los Ag del sistema ABO se encuentran no solo en la membrana de los hematíes, sino también en otras células del organismo (leucocitos, plaquetas, epitelio, endotelio, renales...), aunque en menor cantidad. Los **genes A y B** se encuentran en el cromosoma 9 y producen enzimas que añaden carbohidratos a la sustancia H. El grupo O es la ausencia de estos genes y por tanto el Ag H permanece como tal en la membrana.

Poseemos anticuerpos (Ac) naturales contra el o los antígenos que no poseemos, por lo que una persona del grupo A producirá anticuerpos anti-B, alguien del **grupo AB** no producirá anticuerpos y alguien del **grupo O** producirá anti-A y anti-B.

En España (población caucásica), las frecuencias aproximadas de los grupos sanguíneos son: A y O alrededor del 40% cada uno de ellos, B ($\approx$ 10%) y AB ($\approx$ 4%).

Hay un fenotipo muy infrecuente, el fenotipo Bombay, que consiste en la ausencia de la sustancia H. Estas personas tienen anticuerpos anti-A, anti-B y anti-H, que reaccionan con hematíes de los grupos A, B y O, por lo tanto, solo pueden recibir hematíes de un donante con fenotipo Bombay.

■ Sistema Rh

Es el segundo en importancia y, aunque se han descrito más de 50 Ag asociados al sistema, el más importante es el D, que es positivo en el 85% de las personas caucásicas (RhD+), y negativo en el 15% (RhD-).

Los Ac anti-Rh son Ac inmunitarios (no son naturales, sino que se forman tras estímulo antigénico, como un embarazo o transfusión), suelen ser IgG, no activan complemento y producen, por tanto, hemólisis extravascular. Cruzan la barrera placentaria y pueden producir enfermedad hemolítica perinatal.

17.5. Transfusiones sanguíneas

■ Sangre total

Una unidad contiene 450 mL de sangre. Muy poco utilizada en la actualidad, puede estar indicada en exanguinotransfusiones y hemorragias masivas (habitualmente se usa sueroterapia como expansión de volemia y transfusión de concentrados de hematíes).

■ Concentrados de hematíes

Se deben transfundir hematíes contra los que el receptor no tenga Ac **MIR 15-16, 98**. Para asegurar la compatibilidad, se realizan pruebas pretransfusionales, que mezclan in vitro hematíes del donante con suero del receptor (test de Coombs indirecto). Las personas de grupo O, al carecer de Ag A y B, son donantes "universales", y los de grupo AB, al carecer de Ac, receptores "universales" **MIR 23-24, 156**.

El criterio transfusional es clínico en función del síndrome anémico (insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, síncope...) que presente el paciente. Dependerá de la edad, velocidad de instauración, otras patologías, etc. El umbral transfusional en pacientes asintomáticos es para mantener una hemoglobina > 7 g/dL, subiendo a 8-10 g/dL en pacientes cardíopatas. Cada concentrado de hematíes incrementa la hemoglobina en 1 g/dL y el hematocrito en un 3%.

En general hay que ser lo más restrictivo posible, ya que no está exenta de riesgos como la inmunización (especialmente en mujeres en edad fértil). Se recomienda, además, corregir los déficits nutricionales (hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico) o eritropoyetina para disminuir las necesidades transfusionales.

■ Leucocitos

Transfusiones anecdóticas en pacientes inmunosuprimidos y con infecciones graves.

La infusión de linfocitos del donante (ILD) se emplea en pacientes hematólogicos con recaída de su enfermedad de base tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos para potenciar el efecto injerto contra leucemia.

■ Plaquetas

Se utilizan con finalidad terapéutica en **hemorragias graves** por trombocitopenias o trombocitopatías, y con intención profiláctica en trombocitopenias centrales graves (por debajo de 10×10^9 plaquetas/L). En general no está indicada la transfusión profiláctica de plaquetas en trombocitopenias periféricas de origen inmune (PTI y PTT).

■ Plasma y derivados

El plasma fresco congelado posee proteínas plasmáticas (factores de la coagulación, *ADAMTS-13*) por lo que fundamentalmente se utiliza como reposición en recambios plasmáticos en la PTT y para tratamiento o profilaxis de hemorragias en situaciones como la CID o hepatopatías graves.

También posee Ac contra Ag eritrocitarios, por lo que al contrario que en la transfusión de hematíes, el donante universal de plasma es del grupo AB (no posee anticuerpos).

Del plasma se obtienen diversidad de productos derivados con distinta proporción de sus componentes: plasma crioprecipitado (con alto contenido en fibrinógeno), concentrado de factores de la coagulación o protrombínico (para el tratamiento de las diátesis hemorrágicas), albúmina, etc.



Otro derivado del plasma son las inmunoglobulinas. Se emplean como acción sustitutiva en inmunodeficiencias humores (congénitas o adquiridas) y como acción inmunomoduladora en enfermedades autoinmunitarias como la PTI. El mecanismo de acción no es completamente conocido, pero incluye efectos como el bloqueo de receptores Fc de los macrófagos, la disminución de síntesis de Ac, el incremento de linfocitos T supresores y la acción de Ac antiidiotipo.

■ Complicaciones transfusionales

La causa más frecuente de complicaciones es el **error transfusional**. Siempre que haya una reacción transfusional, debe detenerse la transfusión de forma inmediata, revisar si hay errores en el producto administrado y enviar una muestra de sangre del paciente a laboratorio para realizar la prueba de Coombs y volver a comprobar el grupo sanguíneo del paciente y la muestra.

Complicaciones agudas

Las complicaciones agudas pueden ocurrir por:

- **Reacción hemolítica aguda.** La más grave es la incompatibilidad ABO. Cursa con fiebre, escalofríos, lumbalgia, hemólisis intravascular con hemoglobinuria, hipotensión, fracaso renal agudo y CID ▶ **MIR 15-16, 97**. Se trata con sueroterapia, alcalinización urinaria para evitar la precipitación de la hemoglobina en los túbulos renales y, si fuera preciso, medicamentos vasopresores y manejo de la CID.
- **Reacción febril no hemolítica.** Cursa con fiebre y escalofríos, y es la complicación transfusional más frecuente. Está motivada por la sensibilización del paciente a antígenos leucocitarios o plaquetarios, o existencia de citocinas en la muestra transfundida. El tratamiento es sintomático.
- **Reacción alérgica.** En forma de prurito, urticaria, broncoespasmo o incluso reacción anafiláctica. Se produce por alergia a proteínas del plasma. Un ejemplo son los pacientes con deficiencia de IgA que al sensibilizarse con una transfusión previa producen Ac anti-IgA.
- **Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI).** Es una complicación muy infrecuente pero potencialmente mortal. En la fisiopatología están implicados Ac del donante antileucocitarios que aglutinan y activan los neutrófilos en la circulación pulmonar, produciendo

liberación de citocinas, aumento de la permeabilidad capilar y distrés respiratorio. El tratamiento es de soporte.

- **Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO).** Se produce por un exceso de volumen en poco tiempo en pacientes con cardiopatía de base. El cuadro clínico es similar a la insuficiencia cardíaca. Se trata con diuréticos y se previene transfundiéndolos más lentamente.
- **Infecciones agudas por bacteriemia.** Por sobrecrecimiento bacteriano en las unidades sanguíneas, más frecuente en plaquetas que se conservan a mayor temperatura.

Complicaciones retardadas

Las complicaciones retardadas pueden ocurrir por:

- **Reacción hemolítica retardada.** Por incompatibilidad Rh o de otros antígenos eritrocitarios menores, como el Kell. Los pacientes se inmunizan con exposiciones en transfusiones previas o embarazos.
- **Enfermedad de injerto contra huésped postransfusional.** Mediado por linfocitos T del donante que atacan a receptores inmunodeprimidos ▶ **MIR 18-19, 103**. No tiene tratamiento eficaz y es potencialmente mortal en estos pacientes. El cuadro clínico es similar a la EICR aguda. Para su prevención, se realiza irradiación gamma de las unidades transfundidas. Está indicada transfusión de componentes irradiados a pacientes con inmunosupresión celular T extrema:
 - Trasplante autólogo y alogénico de progenitores hematopoyéticos.
 - Neonatos pretérmino o con bajo peso. Exanguinotransfusiones y transfusiones intraútero.
 - Pacientes sometidos a tratamientos con alto efecto inmunosupresor T (fludarabina, bendamustina, gammaglobulina antitumoral, etc.).
 - Pacientes con linfoma de Hodgkin.
 - Inmunodeficiencia congénita T (inmunodeficiencia común variable, síndrome de Di George...).
- **Enfermedades infecciosas.** Destacan VIH, hepatitis, enfermedades por priones, sífilis, enfermedad de Chagas, entre otras. Además, se criban enfermedades endémicas (Chagas, paludismo) o emergentes (virus del Nilo).
- **Hemosiderosis.** Por acúmulo de hierro en pacientes con múltiples transfusiones crónicas (aplasia medular, síndrome mielodisplásico). Se trata con quelantes del hierro como desferrioxamina (subcutánea) o deferasirox (oral).

Casos clínicos

Un paciente de 70 años, portador de prótesis valvular aórtica metálica, en tratamiento crónico con acenocumarol, precisa ser sometido a cirugía programada por un problema abdominal. Ante el riesgo de sangrado durante la intervención, lo más adecuado es:

- 1) Disminuir la dosis de anticoagulante oral desde 1 día antes de la operación.
- 2) Suspender el anticoagulante oral 6 horas antes de la operación.
- 3) Poner transfusión de plasma fresco inmediatamente antes de operar.
- 4) Suspender el acenocumarol 5 días antes y administrar heparina hasta el día previo a la intervención.

RC: 4

Una paciente de 60 años, en tratamiento con heparina no fraccionada en perfusión intravenosa por tromboembolismo pulmonar múltiple, con buena evolución hemodinámica y respiratoria, presenta al octavo día de tratamiento una disminución de la cifra de plaquetas. Se confirma además la presencia de anticuerpos IgG contra el complejo heparina-factor 4 plaquetario. ¿Cuál es el tratamiento más adecuado?

- 1) Cambiar a heparina de bajo peso molecular.
- 2) Cambiar a dicumarínicos.
- 3) Cambiar a dabigatrán.
- 4) Cambiar a fondaparinux.

RC: 4

Mujer de 32 años, diagnosticada de leucemia mieloblástica aguda, sometida a trasplante alogénico de una hermana HLA idéntica, tras acondicionamiento con ciclofosfamida e irradiación corporal total. El día +20 postrasplante comienza con diarreas acuosas frecuentes acompañadas de dolor abdominal, presenta un eritema en palmas, antebrazos y tórax, y en la analítica se detecta un aumento de transaminasas discreto, con elevación importante de la bilirrubina. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- 1) Enfermedad de injerto contra huésped aguda.
- 2) Enfermedad venooclusiva hepática.
- 3) Enfermedad por citomegalovirus.
- 4) Enfermedad de injerto contra huésped crónica.

RC: 1

Un paciente cirrótico de 42 años ingresa por hematemesis masiva, por la que precisa transfusión de concentrados de hematíes. Durante la administración de la transfusión comienza con fiebre, escalofríos, lumbalgia e hipotensión arterial y la orina es oscura. ¿Cuál es la explicación más probable?

- 1) Reacción hemolítica por incompatibilidad Rh.
- 2) Reacción hemolítica por incompatibilidad ABO.
- 3) Reacción febril no hemolítica.
- 4) Reacción alérgica.

RC: 2



Bibliografía

⊙ Tema 1

- Ventimiglia FD, Rivas-Ibargüen MA, Vildoza A, *et al.* Valor diagnóstico de la morfología eritrocitaria en las anemias. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2017;51:379-386.

⊙ Tema 2

- Fidas PM, Long AA, Fintelman FJ, *et al.* Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*. 2015;373:1458-1467.
- Longerich S, Li J, Xiong Y, *et al.* Stress and DNA repair biology of the Fanconi anemia pathway. *Blood*. 2014;124:2812-2819.
- Ruggero D, Shimamura A. Marrow failure: A window into ribosome biology. *Blood*. 2014;124:2784-2792.
- Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012;120:1185-1196.
- Townsley DM, Dumitriu B, Young NS. Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood*. 2014;124:2775-2783.
- Walter JE, Armanios M, Shah U, *et al.* Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*. 2015;373:2664-2676.

⊙ Tema 3

- Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016;91:31-38.
- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372:832-1843.
- De Loughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1324-1331.
- De Paz R, Canales M, Hernández F. Anemia ferropénica. *Med Clin*. 2006;127:100-103.

⊙ Tema 4

- Hersdorffer CS, Longo DL. Drug-induced megaloblastic anemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1649-1658.
- Puig A, Mino-Kenudson M, Dighe AS. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*. 2012;366:1626-1633.
- Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:149-160.

⊙ Tema 5

- Benz EJ Jr, Wu CC, Sohani AR. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*. 2011;365:648-658.
- Chaturvedi S, De Baun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults. *Am J Hematol*. 2016;91:5-14.
- Piel FB, Weatherall DJ. The α -thalassemias. *N Engl J Med*. 2014;371:1908-1916.
- Puig A, Dighe AS. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*. 2013;368:2502-2509.
- Rund D. Thalassemia 2016: Modern medicine battles an ancient disease. *Am J Hematol*. 2016;91:15-21.
- Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, *et al.* Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc)*. 2016;278:E1-278.e7.
- Wright DE, Rosovsky RP, Platt MY. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*. 2013;369:2032-2043.

⊙ Tema 6

- Attar EC, Hasserjian RP. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*. 2010;363:1060-1068.
- Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. 2016;91:76-89.
- García-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012;87:692-701.
- García-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(8):1307-1325.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schantz J, *et al.* Revised International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120:2454-2465.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719.

⊙ Tema 7

- Bazari H, Attar EC, Dahl DM, *et al.* Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*. 2010;363:463-475.

⊙ Tema 8

- Álvarez-Larrán A, Cervantes F, Besses C. Tratamiento de la trombocitemia esencial. *Med Clin*. 2013;141:260-264.
- Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, *et al.* Jak inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:787-798.
- Jabbour E. Chronic myeloid leukemia: First-line drug of choice. *Am J Hematol*. 2016;91:59-66.
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, monitoring and management. *Am J Hematol*. 2012;87:1037-1045.
- Leng S, Nallamothu BK, Saint S, *et al.* Clinical Problem-solving. *N Engl J Med*. 2013;368:65-71.
- Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016;91:50-58.
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2013;88:141-150.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2015;90:162-173.

⊙ Tema 9

- Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood*. 2010;115:21-28.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2015;90:446-460.
- Tiacci E, Park JH, De Carolis L, *et al.* Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1733-1747.

⊙ Tema 10

- De Loughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2012;87:596-603.
- Hunger SP, Mulligan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med.* 2015;373:1541-1552.
- Kantarijan H. Acute myeloid leukemia. Major progress over four decades and glimpses into the future. *Am J Hematol.* 2016;91:131-145.
- Kelly MJ, Sagar P, Klepeis VE. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 2013;368:1636-1645.
- Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369:111-121.

⊙ Tema 11

- Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012;87:1096-1103.
- Brizendine K, Wells JM, Flanders SA, et al. Clinical problem-solving. *N Engl J Med.* 2010;363: 2249-2254.
- Mc Kay P, Fielding P, Gallop-Evans E, et al. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;172:32-43.
- Schaapveld M, Aleman BMP, Van Eggermond AM, et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;373:2499-2511.

⊙ Tema 12

- Batchelor TT, Chen YB, Rapalino O, et al. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 2015;373:367-377.
- Carter JB, Barnes JA, Niell BL, et al. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 2013;369:559-569.
- Fathi AT, Chen YB, Carter BW, et al. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 2012;367:552-563.
- Freedman A. Follicular lymphoma: 2012 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2012 87:988-995.
- Howard SC, Jones DP, Pui CH. Current Concepts: The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364:1844-1854.
- Nastoupil LJ, Sinha R, Byrtek M, et al. Outcomes following watchful waiting for stage II-IV follicular lymphoma patients in the modern era. *Br J Haematol.* 2016;172:724-734.
- Navarro Matilla B, García-Marco JA. Linfoma de células del manto: ¿hacia una estrategia terapéutica individualizada? *Med Clin.* 2015; 44:553-559.
- Ryan DP, Friedman AM, Schmitz MD, et al. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 2013;368:1435-1444.
- Shulman LN, Hitt RA, Ferry JA. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 2008;358:513-523.

- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization Classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127:2375-2390.

⊙ Tema 13

- García Sanz R, Alegre A, Capote FJ, et al. Utilización de bifosfonatos en pacientes con mieloma múltiple: recomendaciones del comité de expertos del Grupo Español de Mieloma del Programa Español de Tratamiento en Hematología. *Med Clin.* 2010;134:268-278.
- Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012;187:503-510.
- Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definition and treatment advances. *Am J Hematol.* 2016;91:90-100.
- Smith C, Saint S, Price R, et al. Clinical Problem-solving. *N Engl J Med.* 2015;372:67-73.

⊙ Tema 14

- Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359:938-949.

⊙ Tema 15

- Binder WD, Traum AZ, Makar RS, et al. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 2010;363:2352-2361.
- De la Rubia J, Contreras E, del Río Garma J. Púrpura trombótica trombocitopénica. *Med Clin.* 2011;136:534-540.
- Grande García C, Martínez Martínez R, Valcárcel Ferreiras D. Comparación de guías internacionales sobre púrpura autoinmunitaria primaria. *Med Clin.* 2014;143:408-419.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371:654-666.

⊙ Tema 16

- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl):e691s-s736s.
- Páramo JA. Coagulación intravascular diseminada. *Med Clin.* 2006;127:785-789.

⊙ Tema 17

- Barba Martín R, García de Casasola Sánchez G, García Gil D, et al. Práctica clínica en Medicina Interna. CTO Editorial, 2016.
- Baron TH, Kamath PS, Mc Bane RD. Current Concepts: Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med.* 2013;368:2113-2124.
- Carreras E, Rovira M, Martínez C. Manual de trasplante hemopoético, 4.ª ed. Antares, 2010.
- Cortés Buelvas, A. Inmunohematología básica y aplicada. Cortés, Armando, 2014.



- Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373:252-261.
- Lichtman MA, Kaushansky K, Kipps TJ, *et al.* Manual de hematología, 8.ª ed. McGraw Hill, 2014.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, *et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015;373:511-520.
- Roldán Schilling V, Vicente García V. Características farmacodinámicas y farmacocinéticas. Mecanismo de acción de los nuevos anticoagulantes orales. *Med Clin.* 2012(supl.2):10-12.
- Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, *et al.* Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med.* 2015;373:2413-2424.

En la realización de este manual han intervenido:

Coordinación del proyecto multidisciplinar:

Sandra León Paraíso, Fernando de Teresa Galván y Fernando de Teresa Mansilla

Coordinación editorial:

Sonia Clavería Irazo

Edición:

Marta García Cortizas y Belén Martín Armand

Corrección:

Mercedes Sacristán Soletto y Equipo CTO

Ilustración de cubierta:

Txema Martínez Ávila

Ilustración de interior:

Marina Heredia Marcos

Diseño de interiores:

Txema Martínez Ávila y Victoria Rivas Guerra

Algoritmos:

Victoria Rivas Guerra

Maquetación:

Óscar Díaz González

Impresión:

Cañizares Artes Gráficas

Material digital:

Adaptación digital:

Óscar Díaz González, Adrián Gutiérrez Álvarez, Juan Carlos Quintero de Teresa y José Antonio Serrano Sánchez

Equipo multimedia:

Cecilia León Paraíso, María López Romero, Daniel Paraíso Frías, Beatriz Parrondo Jiménez y Miriam Rodríguez Paredes

Agradecimientos:

Asier Albarrán Rodríguez, Alba Bernad Sanz, Roxana Cerdá Cosme, Magdalena Espigares Rodríguez, Sergio Mata Redondo, Laura Miño Cifuentes, Laura Ponce Pastor y Vanessa Spranger Hierro